Zum Verhalten der Nierenfunktion und des renalen Elektrolythaushaltes unter dem Einfluß des Kreislaufanaleptikums Akrinor ®

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Franz J. Birtel

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus dem Institut für Anaesthesie der Universität des Saarlandes Homburg/Saar

Direktor: Professor Dr. med. K. HUTSCHENREUTER

ZUM VERHALTEN DER NIERENFUNKTION UND DES RENALEN ELEKTROLYTHAUSHALTES UNTER DEM EINFLUß DES KREISLAUFANALEPTIKUMS AKRINOR®

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

VORGELEGT VON

Franz J. Birtel

geb. am 21. 6. 1943 in Hannover

1971

DEKAN: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF
REFERENT: Privatdozent Dr. med. K. BIHLER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum : 12.2.1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	1
EINLEITUNG	2
METHODIK	16
ERGEBNISSE	24
DISKUSSION	43
ZUSAMMENFASSUNG	5o
TABELLEN	51
LITERATURVERZEICHNIS	78

FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Bei bisherigen Untersuchungen über den Einfluß sympathomimetisch wirkender Substanzen auf die Nierenfunktion stellte sich heraus, daß in den meisten Fällen sowohl die Durchblutung der Niere als auch deren Wasser- und Elektrolytausscheidung erheblich eingeschränkt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, zu untersuchen, wie das Kreislaufanaleptikum Akrinor[1)], ein Kombinationspräparat zweier Aminoalkyl-theophylline, die menschliche Nierenfunktion beeinflußt. Zu diesem Zweck wurden an 12 Patienten Clearanceuntersuchungen in klassischer Weise durchgeführt. Es handelte sich dabei um Patientinnen mit normaler oder hypotoner Blutdrucklage, deren Nierenfunktion teils normal, teils eingeschränkt war.

Bei der Auswertung der Untersuchungen bestimmten wir zur Beurteilung der Nierenfunktion die folgenden Parameter:

(1) Urinausscheidung
(2) Glomeruläre Filtrationsrate
(3) Effektiver renaler Plasmadurchfluß
(4) Endogene Kreatininclearance
(5) Filtrationsfraktion
(6) Renale Exkretion, tubulär rückresorbierte Menge und prozentuale Ausscheidung von Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, Phosphat und Harnstoff.

---

1) Akrinor, Chemiewerk Homburg, Zweigniederlassung der DEGUSSA

EINLEITUNG

Für die Entstehung einer akuten arteriellen Hypotension kommen die unterschiedlichsten Ursachen in Frage: ein durch Blut- oder Plasmaverlust hervorgerufener Volumenmangel, eine Gefäßirritation als Folge anaphylaktischer Reaktionen, Erkrankungen des Herzens wie Herzinfarkt oder Herzrhytmusstörungen und schließlich auch zentral ausgelöste vegetative Fehlsteuerungen (KLEIN, 1964).

Ein durch diese beschriebenen Ursachen entstandener Schock ist in jedem Falle dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Blut- und Sauerstoffbedarf der Kreislaufperipherie und der augenblicklich zirkulierenden Blutmenge ein Mißverhältnis existiert (BUCHBORN, 1962). Der Volumenmangel kann einmal nur relativ sein, das heißt, ein gewisser Teil des zirkulierenden Blutvolumens ist durch eine Verlagerung in die Kreislaufperipherie hämodynamisch unwirksam geworden. Einen derartigen Zustand finden wir etwa beim Endotoxinschock, beim Hitzschlag oder auch in der Einleitungsphase einer Allgemeinnarkose.

Anders liegen die Verhältnisse bei einem echten Volumenmangel. Hier ist es, durch ein vorangegangenes Trauma beispielsweise, zu einem tatsächlichen Verlust mehr oder minder großer Blut- und Plasmamengen gekommen. Als Beispiel seien der traumatische, der hämorrhagische oder der Verbrennungsschock angeführt.

In einer derartigen Volumenmangelsituation versucht der Körper durch eine ganze Reihe kompensatorischer Mechanismen die Sauerstoffversorgung der lebenswichtigen Organe so lange wie möglich sicherzustellen. Es kommt zu einer Erhöhung des Sympathicotonus und damit aufgrund einer Vasokonstriktion zu einer Entleerung der venösen Blutspeicher. Wenn durch diese Entspeicherung der Blutdepots der Volumenverlust nicht mehr in zureichender Weise ausgeglichen werden kann, erfolgt eine Vasokonstriktion auch des arteriellen Gefäßbereichs. Zusätzlich wird die Herzfrequenz erhöht.

In diesem Stadium der Vasokonstriktion werden nach LUTZ (1969) besonders die Kreislaufgebiete von der Zirkulation ausgenommen, die alpha-adrenerge Rezeptoren besitzen. Es handelt sich dabei vor allem um die Niere, die Hautgefäße und die Gefäße im Splanchnicusbereich.

Falls diese kompensatorischen Vorgänge zu keiner befriedigenden Versorgung der Organe mit Sauerstoff führen, entwickelt sich der Schock weiter in Richtung auf das Stadium der Dekompensation hin. Der zur Energiegewinnung notwendige Glykogenabbau kann nur mehr auf anaerobem Wege erfolgen. Dadurch fallen vermehrt Lactat und Pyruvat an. SCHUMER (1968) konnte nachweisen, daß die Bindung dieser beiden Stoffe an Coenzym A von der jeweiligen Sauerstoffkonzentration abhängig und im Schockzustand mehr oder weniger blockiert ist. Dies hat zur Folge, daß die beiden angeführten sauren Metabolite nicht

mehr in ausreichender Menge in den Zitronensäurezyklus eingeschleust werden können. Ihre Blutkonzentration steigt an, und es kommt zu einer azidotischen Stoffwechsellage. Diese Azidose führt unter anderem dazu, daß die Arteriolen in zunehmendem Maße schlechter auf die in erhöhter Menge freigesetzten Katecholamine ansprechen (RITTMANN und GRUBER, 1969).

Letzten Endes hat dieser Zustand einen völligen Aktivitätsverlust der Kapillargefäße zur Folge. Das Blut stagniert in den weitgestellten Venolen. Zusätzlich werden arteriovenöse Kurzschlüsse eröffnet, die Kapillarpermeabilität ist gesteigert. Weiter findet eine Pseudoagglutination der Erythrozyten statt, die zur Ausbildung des sogenannten Sludge-Phänomens führt und die Organisation von Mikrothromben begünstigt (KREUZER, 1969).

Bei der Wahl der geeigneten Therapie muß in jedem Falle die jeweils vorliegende Form des Schocks berücksichtigt werden. Das bedeutet, daß bei einem Schockzustand mit einem echten Volumenverlust die erste therapeutische Maßnahme in einer sofortigen Volumenauffüllung des Kreislaufs besteht. Nach LUTZ (1969) soll dazu mit einem kolloidalen Plasmaersatzmittel begonnen werden. Für die Anwendung kommen die verschiedenen Präparate auf Dextran- oder Gelatinebasis in Frage. Ist es notwendig, die Volumenersatztherapie länger auszudehnen oder liegen etwa massive Gerinnungsstörungen

vor, dann können auch körpereigene Plasmapräparate, wie etwa Humanalbumin, zur Therapie herangezogen werden. Eine Bluttransfusion hält LUTZ wegen der notwendigen Kontrolluntersuchungen und der möglichen Nebenwirkungen dann für indiziert, wenn der Erythrozytenmangel soweit fortschreitet, daß die Sauerstoffversorgung des Organismus gefährdet wird. In der Regel wird dies bei Blutverlusten von über 35 % des Gesamtblutvolumens notwendig sein (OSTEN, 1959).

Erst nach einer ausreichenden Volumensubstitution durch eine der angeführten Substanzen kann die zusätzliche Gabe eines Kreislaufmittels in Erwägung gezogen werden. Seine Anwendung setzt allerdings voraus, daß bekannt ist, in welchem Stadium des Schocks sich der Patient befindet. Sind die Gefäße weitgestellt, kommt eine Tonisierung etwa mit Angiotensin oder Noradrenalin in Frage. Sind dagegen die Gefäße enggestellt, so kommen Substanzen in Betracht, die eine blockierende Wirkung auf die Alpha-Rezeptoren besitzen, so zum Beispiel Dibenzylin (LUTZ, 1969).

Selbstverständlich erschöpft sich die Schocktherapie nicht in den bisher beschriebenen Maßnahmen. Weiter müssen die Azidose und eventuelle Gerinnungsstörungen behandelt werden, die Lunge muß in ausreichender Weise Sauerstoff versorgt werden, der gestörte Elektrolythaushalt ist zu normalisieren und es muß eine ausreichende Nierenfunktion sichergestellt werden; um nur einige weitere Therapiemaßnahmen an-

zudeuten.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei einem Schock ohne einen echten Volumenmangel. Nach Untersuchungen von GAUER (1959) enthält das arterielle Gefäßsystem nur etwa 15 % des Gesamtblutvolumens, weitere 8o % befinden sich in dem sogenannten Niederdrucksystem, bestehend aus dem Lungenkreislauf und dem venösen System. Wegen des hohen Dehnungswiderstandes des arteriellen Windkessels gelangen bei der Zufuhr von 1ooo ml einer Infusionslösung nur etwa 5 - 1o ml in das arterielle System, der Rest verteilt sich auf das Niederdrucksystem. Da sich nach den Angaben von GAUER 25 bis 3o % des Gesamtblutvolumens intrathorakal befinden, kann es nach einer übertriebenen Volumenauffüllung des Kreislaufs bei einer Erholung des Gefäßtonus zu einer akuten Überlastung der Lungenstrombahn kommen. Die Gefahren sind dann sowohl eine akute Linksinsuffizienz des Herzens mit nachfolgendem Lungenoedem als auch eine akute Rechtsinsuffizienz mit Blutstauung in den parenchymatösen Organen (HENSCHEL, 1959).

Daher kann in einer derartigen Volumenmangelsituation die Sofortbehandlung mit einem pressorisch wirkenden Kreislaufmittel, das zu einer Mobilisierung der körpereigenen Blutdepots führt, angezeigt sein. Als Beispiel sei an die Therapie des kardiogenen Schocks erinnert, wo man neben anderen therapeutischen Maßnahmen den absinkenden Blutdruck mit ei-

nem pressorisch wirkenden Pharmakon, etwa einem Arterenoltropf, zu normalisieren versucht (SCHMIER, 1969).

In den meisten Fällen setzt die Schocktherapie in der oben beschriebenen Phase ein, in der der Körper durch eine kompensatorische Vasokonstriktion versucht, die vitalen Funktionen aufrechtzuerhalten (KLEIN, 1964). Wird in dieser Situation bei entsprechender Indikation eine kreislaufwirksame Substanz angewandt, so muß unbedingt gefordert werden, daß das betreffende Kreislaufmittel nicht zu einer weiteren arteriellen Vasokonstriktion und damit möglicherweise zu einer Drosselung ganzer Organkreisläufe führt. Viele der früher oft in solchen Fällen angewandten sympathomimetisch wirkenden Substanzen zeigen diese unerwünschte Nebenwirkung. Aufgrund von Durchblutungsmessungen und Funktionsuntersuchungen an den verschiedensten Teilkreisläufen, wie etwa dem Nierenkreislauf, konnte experimentell bewiesen werden, daß unter derartigen pressorisch wirkenden Substanzen bisweilen erhebliche Funktionseinschränkungen einzelner Organkreisläufe zu beobachten sind (RENNER, EDEL und GURLAND, 1965).

BOCK und KRECKE (1958) untersuchten die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf die Nierenfunktion des Menschen. Bei einem mittleren Anstieg des arteriellen Mitteldrucks um 3o.7 mm Hg unter einer Hypertensininfusion von 7.5 γ/min stellten sie fest: Absinken des effektiven renalen Plasma-

durchflusses (ERPF) von 6o5.5 ml/min auf 33o.8 ml/min, Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 11o.o ml/min auf 78.1 ml/min, Verringerung des Harnminutenvolumens von 3.31 ml auf o.62 ml. Weiter war eine Vervierfachung des Gesamtwiderstandes im renalen Gefäßsystem zu beobachten.

SCHNEEBERG (1965) infundierte seinen Versuchspersonen 2.o γ/min Angiotensin II. Dabei stieg der systolische Blutdruck im Mittel um 34 mm Hg an. Es ergaben sich folgende Meßwerte: Abfall der ERPF von 572 ml/min auf 28o ml/min, Sinken der GFR von 98 ml/min auf 72 ml/min. Das Harnminutenvolumen verminderte sich von 2.84 ml auf o.52 ml.

RENNER, EDEL und GURLAND (1965) führten bei 2o weiblichen Patienten Clearanceuntersuchungen unter einer Noradrenalin-Infusion durch. Die applizierte Dosis war individuell unterschiedlich, je nach Blutdruckanstieg der einzelnen Versuchspersonen bewegte sie sich zwischen 4 und 2o γ Noradrenalin pro Minute. Der mittlere systolische Blutdruck stieg um 4o mm Hg. Der ERPF fiel von 428.4 ml/min auf 268.4 ml/min, die GFR von 98.3 ml/min auf 81.o ml/min. Die Nierendurchblutung (RBF) verminderte sich um 255 ml/min auf 428/min gegenüber 683 ml/min Ausgangswert.

LEVY und AHLQUIST (1958) berichten, daß Epinephrin - die angelsächsische Schreibweise für Adrenalin - beim Menschen die Nierendurchblutung von normal 15oo ml/min auf 9oo ml/min verringert

bei Norepinephrin war bei einem Abfall der Nierendurchblutung von 1500 ml/min auf 1200 ml/min dieser Effekt nicht so ausgeprägt. Eine deutliche Verringerung des ERPF weist nach Meinung der Autoren zusätzlich auf eine Erhöhung des intrarenalen Gefäßwiderstandes hin.

INNES und NICKERSON (1965) stellten bei ihren Untersuchungen fest, daß Epinephrindosen von 3 - 23 γ/min bei intravenöser Applikation zwar nur einen geringen Effekt auf den arteriellen Mitteldruck haben, aber durchweg den intrarenalen Gefäßwiderstand steigern und die Nierendurchblutung um bis zu 40 % einschränken.

Auch bei experimentellen Untersuchungen der Nierenfunktion von Tieren (MOYER und HANDLEY, 1952; MARSON, 1956) ließ sich beweisen, daß Noradrenalin zu einer Abnahme des ERPF führt. Besonders unter dem Einfluß höherer Noradrenalindosen nehmen die GFR und das Harnminutenvolumen fast immer ab, stets ist ein Anstieg der Filtrationsfraktion zu beobachten.

Aus den in der Literatur noch immer etwas umstrittenen Berechnungen der intrarenalen Gefäßwiderstände auf der Basis der Formeln von GOMEZ (1951) scheint hervorzugehen, daß die stärkste Widerstandszunahme im Vas afferens erfolgt, an zweiter Stelle folgt die Zunahme des Widerstandes in den Venolen (KING und BALDWIN, 1956; BOCK und KRECKE, 1958).

KUSCHINSKY und LÜLLMANN (1966) weisen allerdings darauf hin, daß Adrenalin zwar die Nierendurchblutung verringert, das Glomerulusfiltrat jedoch nicht geringer wird, da die Vasokonstriktion in erster Linie das Vas efferens betreffe. Erst höhere Adrenalindosen verursachen nach Angaben der beiden Autoren ein Absinken der GFR durch eine Verengung auch des Vas afferens.

Eine Übersicht über die Wirkung einiger Sympathicomimetica auf die PAH- und Inulinclearance (C_{PAH} und C_{IN}) des Menschen gibt die nachfolgende Tabelle

PHARMAKON	HYPERTENSIN II	ANGIOTENSIN II	ARTERENOL	EPINEPHRIN
DOSIS	7.5 y/min.	2.0 y/min.	20.4 y/min.	24.5 y/min.
ZAHL	18	22	—	—
RR-ANSTIEG	30.7	34.0	—	—
C_{PAH} (v)	605.5	572 0	665.0	660.0
C_{PAH} (n)	330.8	280 0	498.0	553.0
C_{IN} (v)	110.0	98.0	115.0	128.0
C_{IN} (n)	78.1	72 0	111.0	129.0
AUTOR	BOCK et al. 1958	SCHNEEBERG 1965	WERKÖ et al. 1951	

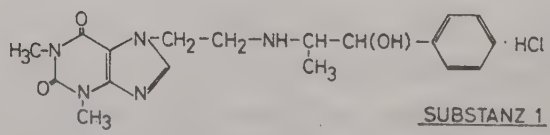
v = vor Applikation der Substanz
n = nach " "

Abb. 1:
Übersicht über die Änderungen von Blutdruck, PAH- und Inulinclearance unter dem Einfluß von Hypertensin II, Angiotensin II, Arterenol und Epinephrin. (Zahl = Zahl der Untersuchungen; C_{PAH} = PAH-Clearance (effektiver renaler Plasmadurchfluß); C_{IN} = Inulin-Clearance (glomeruläre Filtrationsrate).

Aus diesen wenigen Beispielen geht also deutlich hervor, daß die Sympathicomimetica und sympathomimetisch wirkenden Substanzen in der Regel einen ungünstigen Einfluß auf die Nierenfunktion ausüben.

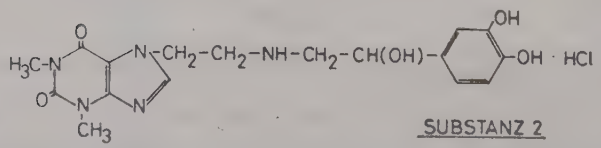
Nach bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen über die Nierenrindendurchblutung (BIHLER, 197o) erscheint das Kreislaufanaleptikum Akrinor geeignet, die Anforderungen an ein physiologisch wirkendes Kreislaufmittel zu erfüllen und keine Beeinträchtigung der renalen Funktionen zu verursachen.

Bei dem Präparat Akrinor handelt es sich um ein Kombinationspräparat aus zwei Aminoalkyl-theophyllinen (Abb. 2).



SUBSTANZ 1

L-7-[2-(1-Methyl-2-Hydroxy-2-Phenyl-äthylamino)- äthyl]-Theophyllin · HCl



SUBSTANZ 2

7-{2-[2-Hydroxy-(3,4-Dihydroxyphenyl)- äthylamino]-äthyl }-Theophyllin · HCl

Abb. 2:
Strukturformel von Akrinor

Akrinor wurde in den Laboratorien der Firma Chemiewerke Homburg, Zweigniederlassung der DEGUSSA entwickelt. Erste klinische und pharmakologische Untersuchungen mit dem neuen Präparat - damals noch unter der Versuchsbezeichnung H 835 - wurden von den folgenden Autoren durchgeführt: HÜDEPOHL und LEDERBOGEN (1962), HUTSCHENREUTER und SCHNEIDER (1962), FLADUNG (1963), HIRSCH (1963), SCHLEUSING und BARTSCH (1963). Es folgten weitere eingehende klinische und experimentelle Untersuchungen von: EICHLER und STEPHAN (1964), FISCHER und WEIS (1965), STERNITZKE (1965), MEHMEL, SCHMIDT und SCHMIER (1967), STERNITZKE, LANG und KÖHLER (1967) und EICHHORN (1969).

Es ergaben sich folgende Ergebnisse: Substanz I hat eine schnell einsetzende, aber nur kurz andauernde Wirkung, Substanz II dagegen hat einen verzögerten Wirkungseintritt, dafür hält die Wirkung aber länger an. Eine Übersicht über die wesentlichsten Kreislaufveränderungen unter Akrinor zeigt die nachfolgende Tabelle.

Herz-Kreislauf-Faktoren	Richtungsänderung unter der Wirkung von Akrinor
systolischer Blutdruck	+
diastolischer Blutdruck	(+)
arterieller Mitteldruck	+
Blutdruck-Amplitude	++
Herzfrequenz	-
Herzschlagvolumen	++
Herzminutenvolumen	+
Anspannungszeit	-
Austreibungszeit	+
Diastolendauer	+
Herzleistung	++
peripherer Widerstand	(-)/Ø/(+)
elastischer Widerstand	(-)/Ø/(+)
Kreislaufzeit	-
Hauttemperaturen der Akren	(+)
Druck in der A. pulmonalis) Druck im rechten Ventrikel)	kurzfristiger Anstieg

Zeichenerklärung:
-/(-) = Abnahme
(+) = schwache)
\+ = mittlere) Zunahme
++ = starke)
Ø = unverändert

Abb. 3:

Übersicht der wichtigsten richtungsmäßigen Veränderungen am Kreislauf unter der Wirkung von Akrinor.

Die Veröffentlich der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Chemiewerke Homburg, Zweigniederlassung der DEGUSSA.

Einen ausgeprägten Einfluß hat Akrinor auf die Atmung. Nach intravenöser Applikation des Medikaments steigen das Atemvolumen um bis zu 8o %, die Atemfrequenz um 25 % und das Atemzeitvolumen um 135 % über die Ausgangswerte (EICHLER und STEPHAN, 1964).

Auf den Blutzuckerspiegel (HÜDEPOHL und LEDERBOGEN, 1962), die Blutgerinnungszeit (OVERBECK und PELSTER, in Vorbereitung) und den Serumelektrolytspiegel (ROESNER, 1966) hat das Medikament keinen Einfluß.

Bei der Prüfung der akuten Toxizität an 1o - 14 Tage alten Ratten ergab sich nach subkutaner Injektion eine LD_{5o} von 283 mg/kg $\pm$ 2 (persönliche Mitteilung der Herstellerfirma).

Die Indikationen zur Anwendung von Akrinor sind sehr weitreichend. Angefangen von der präoperativen Kreislaufstabilisierung sogenannter Risikopatienten (BEYERMANN-URBIG, 1967) über die Behandlung von Hypotonieformen unterschiedlichster Genese (HÜDEPOHL und LEDERBOGEN, 1962; FLADUNG, 1963) bis hin zur Schocktherapie bei Narkosezwischenfällen (HUTSCHENREUTER und SCHNEIDER, 1962) oder beim Herzinfarkt (SCHLEUSING und BARTSCH, 1963) hat sich - um nur einige Beispiele zu nennen - das Medikament ausgezeichnet bewährt. Erwähnenswert ist ferner, daß bei intravenöser Applikation von 2 ml Akrinor die Wirkung unverzüglich eintritt, das Wirkungsmaximum nach 3 - 5 min erreicht wird und die Gesamtwirkungsdauer

zwischen 1 bis 4 Stunden liegt (ZENGER, 1965).

Zur Abklärung der Frage, welche Wirkung das Präparat auf die menschliche Nierenfunktion hat, wurden an 1o weiblichen und 2 männlichen Patienten aus dem Krankengut der Urologischen Universitätsklinik in Homburg/Saar Clearanceuntersuchungen in klassischer Weise durchgeführt. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um Personen mit einer hypotonen oder normotonen Blutdrucklage, die teils eine normale, teils eine eingeschränkte Nierenfunktion zeigten.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 1o weiblichen und 2 männlichen Versuchspersonen im Alter zwischen 23 und 53 Jahren vorgenommen (siehe Tab. 1).

Zu Beginn einer Untersuchung wurde die linke Vena cubiti punktiert, eine Braunüle der Größe I eingelegt und 2o ml Blut zur Leerwertbestimmung entnommen. Darauf wurde in die Blase ein Dauerkatheter eingeführt und 5o ml Harn, die ebenfalls zur Leerwertbestimmung dienten, entnommen.

Die Infusionslösung zur Clearancebestimmung wurde unter streng sterilen Kautelen zubereitet und setzte sich wie folgt zusammen:

21o ml Ringerlösung[1)]
1oo ml 1o %iges Inulin[2)]
2o ml 2o %iges Natriumparaaminohippurat[3)]

Zur Erzielung einer ausreichenden Diurese wurde nach Abnahme der Leerwerte Ringerlösung mit einer konstanten Geschwindigkeit von 9o Tropfen/min in die linke Vena cubiti infundiert. Gleichzeitig wurde die oben beschriebene Infusions-

---

1) Ringerlösung; Salvia Werk, Gesellschaft z. Herst. chem. u. pharmazeut. Erzeugnisse mbH
2) Inulinum purissimum; Dtsch. Laevosangesellschaft, C.F. Boehringer & Soehne, GmbH & Co. KG
3) Nephrotest Casella; Casella-Riedel Pharma GmbH

lösung mittels automatischer Dauerinfusionsapparatur[1] in die rechte Vena cubiti infundiert. Zur raschen Erzielung eines optimalen Plasmaspiegels erfolgte die Infusion in einer ersten Phase von 2o min. Dauer mit einer Geschwindigkeit von 3,75 ml/min., die innerhalb der folgenden zweiten Phase von 4o min. Dauer auf 1.oo ml/min. reduziert wurde und während der gesamten Versuchsdauer konstant blieb.

Nach Beendigung dieser beiden Phasen begann bei einem Mindestharnfluß von 1,5 - 2,o ml/min. die erste Clearanceperiode (VP 1). Die Perioden dauerten einheitlich jeweils 15 min. Am Ende einer jeden Periode wurden nach Sistierung des spontanen Harnabflusses zwischen 5o und 1oo ml Luft in die Blase instilliert und die suprapubische Region manuell komprimiert um eine vollständige Blasenentleerung zu erzielen.

Jeweils in der Mitte einer Periode wurden aus der linken Vena cubiti 2o ml Blut in ein Zentrifugenglas entnommen, die unmittelbar darauf zentrifugiert wurden. Zur Vermeidung eventueller Fehler bei der Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen durch eine zu intensive Anreicherung der entnommenen Blutproben mit der durch die gleiche Braunüle zugeführten Ringerlösung wurden nach Abklemmen des Infusionsschlauches die ersten 1o ml Blut verworfen.

An die drei Vorperioden (VP1 - VP3) schlossen sich unmittelbar die drei Hauptperioden (HP 1 - HP 3) an. Mit Beginn der ersten Hauptperioden wurden in einem Nebenschluß

1) Unita 1 B; B. Braun, Melsungen

zu der Ringer-Infusion zwischen 2 und 3 ml Akrinor, in Ringerlösung verdünnt, zugeführt. Die Menge des zugeführten Medikaments und die Dauer der Zufuhr richtete sich stets nach dem individuellen Blutdruckanstieg der einzelnen Versuchspersonen, die mittlere Applikationsdauer lag bei 12 min. Es wurde auf einen raschen Blutdruckanstieg Wert gelegt und versucht, den Druck um mindestens 4o % über den Ausgangswert zu steigern.

Nach Beendigung der letzten Hauptperiode (HP 3) wurde die Ringer-Infusion unterbrochen. Es wurde nun abgewartet, bis der Blutdruck in etwa wieder die Ausgangswerte, entsprechend den Druckwerten der Vorperioden, erreichte. Dazu waren zwischen 5o und 18o min erforderlich.

Mit Erreichen der Ausgangswerte begannen die drei Nachperioden (NP 1 - NP 3). Zwanzig Minuten vor Beginn der ersten Nachperiode wurde zur Anregung der Diurese die Zufuhr der Ringerlösung mit einer konstanten Tropfgeschwindigkeit von 9o Tropfen/min wiederaufgenommen.

Während des Ablaufs der Clearanceperioden wurden der Blutdruck unblutig am linken Oberarm nach RIVA-ROCCI und die Pulsfrequenz durch Zählen alle 15 min. bestimmt, während der Hauptperioden erfolgte die gleiche Registrierung alle 5 min.

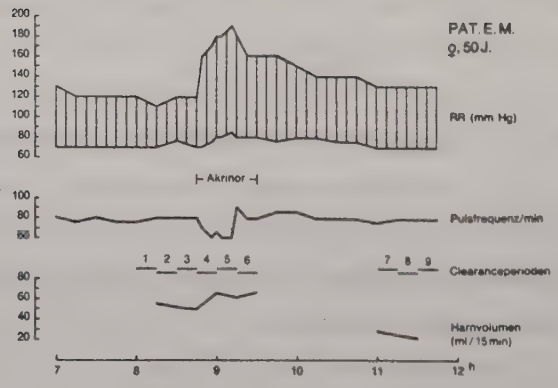


Abb. 4: Zeitlicher Ablauf einer typischen Untersuchung

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

Die Bestimmung des Inulins erfolgte mit Resorcin nach der Methode von ROE, EPSTEIN und GOLDSTEIN (1949), die Konzentration des PAH wurde nach SMITH, FINKELSTEIN, ALIMINOSA, CRAWFORD und GRABER (1945) ermittelt. Bei beiden Bestimmungsmethoden wurde die Enteiweißung durch ein Gemisch von Zinksulfat und Natronlauge vorgenommen. Natrium, Kalium und Serumcalcium wurden mit einem EPPENDORF-Flammenphotometer bestimmt, das Calcium im Harn nach Fällung als Calciumoxalat oxydimetrisch. Die Chloridbestimmungen im Serum und Harn wurden automatisch elektrometrisch nach der Methode von LEHMANN (1939) vorgenommen. Die Kreatininkonzentrationen wurden aufgrund der JAFFE-Reaktion automatisch ermittelt (GUNDLACH und HOPPE-SEYLER, 1968), desgleichen erfolgte die Phosphatbestimmung automatisch (HOPPE-SEYLER und GUNDLACH, 1968). Der Harnstoff wurde nach der Autoanalyzermethode mit Butanonoxin modifiziert nach TECHNICON bestimmt.

Bei der Auswertung der Untersuchungen ermittelten wir simultan die folgenden Parameter:

(1) Systolischer und diastolischer Blutdruck
(2) Pulsfrequenz
(3) Urinausscheidung/min.

(4) Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) durch die Inulinclearance und die endogene Kreatininclearance (Abb. 5 (1))

(5) Effektiver renaler Plasmadurchfluß (ERPF) durch die PAH-Clearance (Abb. 5 (1))

(6) Filtrationsfraktion

(7) Renale Exkretion von Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, Phosphat und Harnstoff (Abb. 5 (4))

(8) Prozentuale Ausscheidung von Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, Phosphat und Harnstoff (Abb. 5 (2))

(9) Tubulär resorbierte Menge von Natrium, Kalium, Chlor, Calcium und Phosphat (Abb. 5 (3))

(1o) Serumkonzentration von Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, Phosphat und Harnstoff.

(1) $C_L = \frac{C_U \cdot V_U}{C_P}$

C_L = CLEARANCE EINER SUBSTANZ (ml/min)
C_U = URINKONZENTRATION EINER SUBSTANZ (mval/L)
V_U = URINVOLUMEN (ml/min)
C_P = PLASMAKONZENTRATION EINER SUBSTANZ (mval/l)

(2) $P_A = \frac{\frac{U}{P}S}{\frac{U}{P}IN}$

P_A = PROZENTUALE AUSSCHEIDUNG EINER SUBSTANZ (%)
$\frac{U}{P}S$ = URIN-PLASMA-QUOTIENT EINER SUBSTANZ
$\frac{U}{P}IN$ = URIN-PLASMA-QUOTIENT VON INULIN

(3) $R_E = \frac{GFR \cdot C_P}{1000} - \frac{V_U \cdot C_U}{1000}$

R_E = TUBULÄR RESORBIERTE MENGE EINER SUBSTANZ (mval/min.)
GFR = GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE (ml/min.)

(4) $E_X = \frac{C_U \cdot V_U}{1000}$

E_X = RENALE EXKRETION EINER SUBSTANZ (mval/min.)

Abb. 5: Formeln zur Berechnung von Clearance, prozentualer Ausscheidung, tubulär resorbierter Menge und renaler Exkretion einer Substanz.

Die ermittelten Clearancewerte wurden nach den Angaben von DU BOIS und DU BOIS (1915) auf eine Norm-Körperoberfläche von 1,73 m^2 umgerechnet. An statistischen Berechnungen wurden durchgeführt:

(1) Berechnung des Mittelwertes ($\bar{X}$)
(2) Berechnung der Standardabweichung (S_D)
(3) Berechnung des mittleren Fehlers der Standardabweichung (S_E)
(4) T-Test nach STUDENT

Alle Berechnungen erfolgten auf einem elektronischen Rechenautomaten OLOVETTI PROGRAMMA 101 nach festen Standardprogrammen. Die zur Beurteilung möglicherweise signifikanter Zusammenhänge notwendigen Signifikanzschranken wurden einer Tabelle nach FISHER und YATES (1953) entnommen. Als signifikant wurden Unterschiede gewertet, deren p kleiner als 0,02 ($p < 0,02$) war (RICHTERICH, 1965).

ERGEBNISSE

1. Systolischer Blutdruck

Den Kontrollwert, ermittelt aus den Durchschnittswerten der drei Vorperioden [1], fanden wir bei 109 ± 11 mm Hg. In den Hauptperioden war ein hochsignifikanter Anstieg um 40,3 % [2] auf 153 ± 17 mm Hg zu beobachten, während im Verlauf der Nachperioden der systolische Blutdruck noch um 10,1 % über dem Kontrollwert lag. Der hier gemessene Wert von 120 ± 15 mm Hg unterschied sich allerdings nicht mehr signifikant von dem Ausgangswert (Abb. 6, Tab. 2).

2. Diastolischer Blutdruck

Hier lag der Kontrollwert bei 64 ± 10 mm Hg. Innerhalb der Hauptperioden erhöhte sich der Druck signifikant auf 79 ± 9 mm Hg, um im Verlauf der Nachperioden auf 67 ± 9 mm Hg abzusinken, ein Wert, der um 3,3 % über dem Kontrollwert lag. Der Druckanstieg im Verlauf der Hauptperioden entspricht einem prozentualen Druckzuwachs von 13,1 % (Abb. 6, Tab. 3).

---

1) Tabellen mit Einzelwerten und Signifikanzberechnungen ab Seite 51
2) Prozentangaben stets in Prozent des Kontrollwertes

3. Pulsfrequenz

Innerhalb der Vorperioden lag die mittlere Pulsfrequenz bei 8o ± 11 Schläge pro Minute. Während der Hauptperioden sank die Frequenz um 8,8 % auf 73 ± 8 Schläge pro Minute und in den Nachperioden war die Frequenz noch um 4,3 % erniedrigt und lag bei 76 ± 11 Schlägen pro Minute. Das Sinken der Pulsfrequenz unter Akrinor war statistisch signifikant, der leicht erniedrigte Wert der Nachperioden dagegen unterschied sich nicht mehr signifikant von dem Kontrollwert (Abb. 6, Tab. 4).

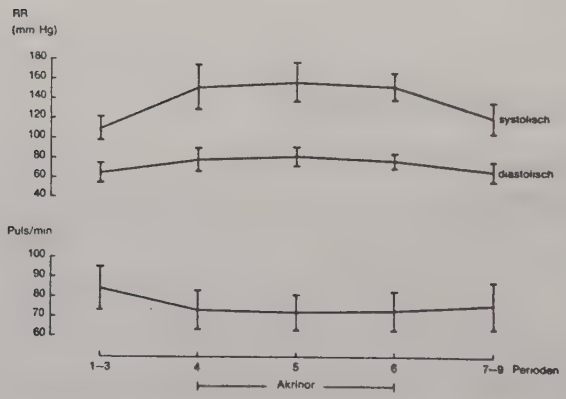


Abb. 6: Verhalten von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Pulsfrequenz vor, unter und nach der Einwirkung von Akrinor.

Perioden 1 - 3: Vorperioden
Perioden 4 - 6: Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9: Nachperioden

4. Urinausscheidung

Der Kontrollwert für die Urinausscheidung lag bei 2,7o ± 1,14 ml pro Minute, in den Hauptperioden stieg sie signifikant auf 3,84 ± 1,45 ml pro Minute und fiel im Verlauf der Nachperioden auf 2,26 ± 1,33 ml pro Minute. In Prozentzahlen ausgedrückt heißt das, daß innerhalb der Hauptperioden das Urinminutenvolumen um 42,2 % anstieg, in den Nachperioden dagegen insignifikant um 16,3 % unter dem Ausgangswert lag. (Abb. 7, Tabelle 5).

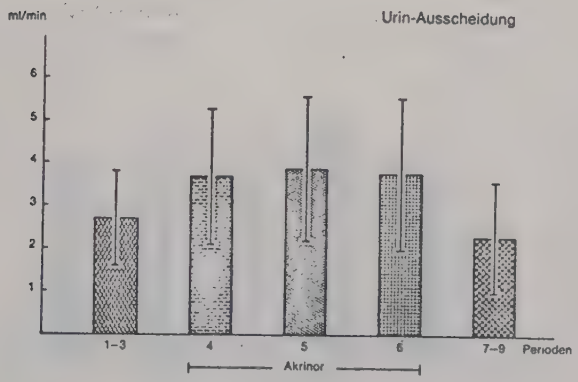


Abb. 7: Urinausscheidung
Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

5. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (Inulinclearance)

Der Kontrollwert betrug 92,01 ± 43,68 ml pro Minute. Im Verlauf der Hauptperioden war ein Anstieg der GFR um 8,5 % auf 99,91 ± 33,92 ml pro Minute zu beobachten. Der für die Nachperioden ermittelte Wert von 96,68 ± 54,08 ml pro Minute lag noch um 5,0 % über dem Kontrollwert. Keine der gemessenen Veränderungen war statistisch signifikant (Abb. 8, Tabelle 6).

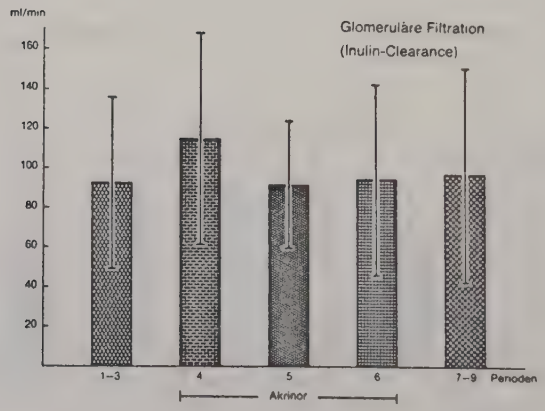


Abb. 8: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (Inulinclearance)
Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

6. Endogene Kreatininclearance

Hier lag der Kontrollwert bei 1o3,83 ± 33,63 ml pro Minute. Unter der Akrinor - Anwendung war ein Anstieg von 6,1 % auf einen Wert von 11o,85 ± 28,25 ml pro Minute zu verzeichnen. Der Wert, der in den Nachperioden ermittelt wurde, lag um 5,3 % unter dem Kontrollwert bei 98,3o ± 27,33 ml pro Minute. Keine der Veränderungen war statistisch signifikant (Abb. 9, Tabelle 7).

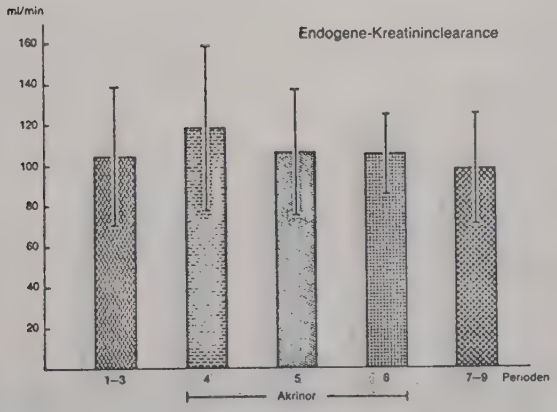


Abb. 9: Endogene Kreatininclearance
Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

7. Effektiver renaler Plasmadurchfluß (ERPF) (PAH-Clearance)

Wir fanden einen Kontrollwert von 555,75 ± 144,52 ml pro Minute. Während der Hauptperioden stieg der ERPF um 7,8 % auf 599,64 ± 16o, 78 ml pro Minute. Der in den Nachperioden gemessene Wert lag um 7,8 %, nämlich bei 512,27 ± 173,35 ml pro Minute, unter dem Kontrollwert. Keine der Änderungen war als statistisch signifikant zu werten (Abb. 1o, Tabelle 8).

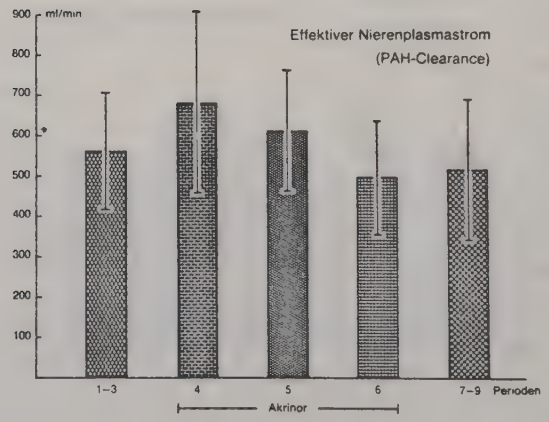


Abb. 1o: Effektiver renaler Plasmadurchfluß (ERPF) (PAH-Clearance)

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

8. Filtrationsfraktion

Der Ausgangswert für die Filtrationsfraktion lag bei 15,9 ± 6,8 %, in den Hauptperioden war ein Anstieg um 8,4 % auf 17,2 ± 6,5 % zu verzeichnen. Der in den Nachperioden ermittelte Wert lag bei 22,1 ± 18,6 % und damit um 39,2 % über dem Kontrollwert. Keine der Änderungen war statistisch signifikant. (Abb. 11, Tabelle 9)

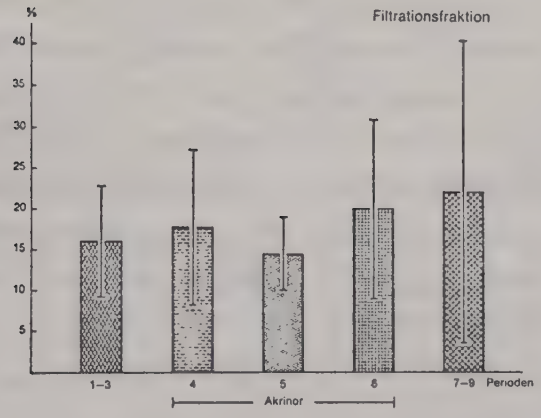


Abb. 11: Filtrationsfraktion

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

9. Natrium

a) Serumkonzentration

Über die gesamte Versuchsdauer lag der mittlere Serum-Natriumspiegel bei 15o,1 ± 7,3 mval/1, Änderungen unter der Akrinor - Verabreichung wurden nicht beobachtet (Abb. 12).

b) Renale Exkretion

Der Kontrollwert für die renale Natrium-Exkretion lag bei o,327 ± o,151 mval/min. In den Hauptperioden wurde ein hochsignifikanter Anstieg um 62,6 % auf o,532 ± o,189 mval/min. beobachtet. In den Nachperioden wurde ein um 36,3 % erhöhter Wert gegenüber dem Kontrollwert gefunden, doch war die hier gemessene Exkretion von o,446 ± o,126 mval/min. nicht signifikant gesteigert (Abb. 12, Tabelle 1o).

c) Prozentuale renale Ausscheidung

Die prozentuale Natrium-Ausscheidung wurde für die Vorperioden bei 3,24 ± 2,5 % gefunden. Innerhalb der Hauptperioden lag der Wert um 27,1 % höher, bei 4,12 ± 1,89 % und in den Nachperioden war die prozentuale Ausscheidung mit 4,42 ± 3,76 % noch um 29,2 % erhöht, doch war keine der Veränderungen statistisch signifikant (Abb. 12, Tabelle 11).

d) Tubulär resorbierte Menge

In den Vorperioden lag die resorbierte Natriummenge bei 12,92 ± 6,74 mval/min., sie stieg in den Hauptperioden um 9,1 % auf 14,o6 ± 4,91 mval/min. an und lag schließlich in den Nachperioden bei 13,41 ± 7,8o mval/min. also noch um 1,2 % über dem Ausgangswert, jedoch war bei beiden Änderungen keine statistische Signifikanz gegeben. (Abb. 12, Tabelle 12)

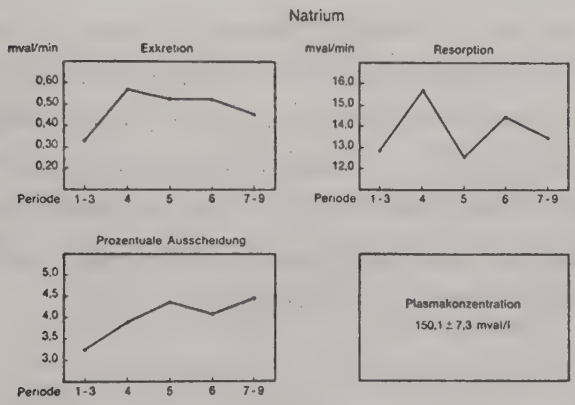


Abb. 12: Renale Exkretion, tubulär resorbierte Menge, prozentuale renale Ausscheidung und mittlere Plasmakonzentration von Natrium.

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

1o. Kalium

a) Serumkonzentration

Der Serum-Kaliumspiegel lag unabhängig von der Akrinor - Infusion während der gesamten Versuchsdauer bei einem mittleren Wert von 4,53 ± o,7o mval/l (Abb. 13).

b) Renale Exkretion

Für die Kalium-Exkretion fanden wir einen Kontrollwert von o,o48 ± o,o18 mval/min. In den Hauptperioden lag die ausgeschiedene Menge mit o,o54 ± o,o32 mval/min. signifikant um 12,5 % über dem Kontrollwert. Für die Nachperioden wurden o,o45 ± o,o2o mval/min. ermittelt. Dieser Wert lag signifikant um 6,25 % unter dem Kontrollwert (Abb. 13, Tabelle 13).

c) Prozentuale renale Ausscheidung

Die prozentuale Kaliumausscheidung verhielt sich wie folgt: Kontrollwert bei 13,81 ± 7,65 %, unter Akrinor Anstieg um o,7 % auf 13,91 ± 8,33 % und in den Nachperioden Erhöhung um 2,6 % gegenüber dem Ausgangswert auf 14,17 ± 9,61 %. Eine Signifikanz der Veränderungen lag nicht vor (Abb. 13, Tabelle 14).

d) Tubulär resorbierte Menge

Für die resorbierte Kaliummenge lag der Kontrollwert bei o,34 ± o,17 mval/min. In den Hauptperioden war diese Menge um 11,7 % größer und betrug o,38 ± o,15 mval/min. In den Nachperioden fanden wir einen Wert von o,35 ± ± o,22 mval/min., das entspricht einer Erhöhung von 2,9 % gegenüber dem Kontrollwert. Die Steigerungen der Resorptionsquote waren nicht signifikant. (Abb. 13, Tabelle 15)

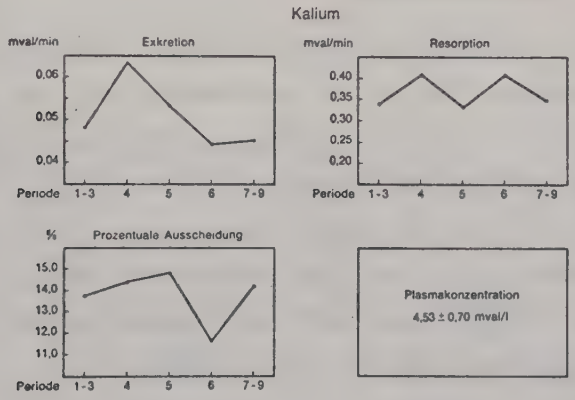


Abb.: 13: Renale Exkretion, tubulär resorbierte Menge, prozentuale renale Ausscheidung und mittlere Plasmakonzentration von Kalium.

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

11. Chlor

a) Serumkonzentration

Auch hier wurden über die gesamte Versuchsdauer keinerlei Veränderungen des Serumspiegels in Abhängigkeit von der Akrinor - Medikation beobachtet, die mittlere Serumkonzentration fanden wir bei 1o7,4 ± 5,85 mval/l (Abb. 14).

b) Renale Exkretion

Das Verhalten der renalen Chlorid-Exkretion entsprach weitgehend dem der Natrium-Ausscheidung. Der Kontrollwert lag bei o,275 ± o,14o mval/min. In den Hauptperioden erfolgte ein Anstieg um 58,9 % auf o,437 ± o,149 mval/min. und der Wert der Nachperioden lag mit o,372 ± o,o93 mval/min. noch um 35,2 % über dem Kontrollwert. Nur der Anstieg der Chlorid-Exkretion in der Hauptperiode war statistisch signifikant (Abb. 14, Tabelle 16).

c) Prozentuale renale Ausscheidung

Die prozentuale Chlorid-Ausscheidung wurde in den Vorperioden bei 4,35 ± 3,o3 % gefunden. Sie stieg in den Hauptperioden um 13,1 % auf 4,92 ± 2,2o % und war in den Nachperioden um 3o,1 % gegenüber dem Kontrollwert

erhöht. Der berechnete Wert lag hier bei 5,66 ± 4,47 %. Keine der Veränderungen war statistisch signifikant. (Abb. 14, Tabelle 17)

d) Tubulär resorbierte Menge

Die resorbierte Chlorid-Menge betrug in den Vorperioden 8,85 ± 5,01 mval/min. In den Hauptperioden erfolgte ein signifikanter Anstieg um 9,1 % auf 9,66 ± ± 3,84 mval/min. Der in den Nachperioden gefundene Wert lag mit 8,96 ± 6,23 mval/min. um 1,2 % insignifikant über dem Kontrollwert. (Abb. 14, Tabelle 18)

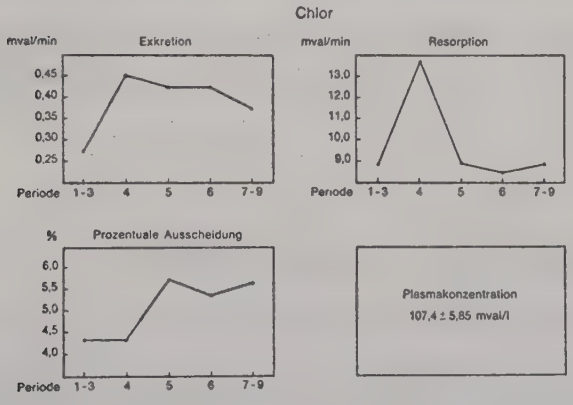


Abb. 14: Renale Exkretion, tubulär resorbierte Menge, prozentuale renale Ausscheidung und mittlere Plasmakonzentration von Chlor.

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

12. Calcium

a) Serumkonzentration

Im Verhalten des Serumspiegels von Calcium ergaben sich keine Veränderungen in Abhängigkeit von der Akrinor - Infusion. Der mittlere Serumspiegel lag bei 4,59 ± o,37 mval/l (Abb. 15).

b) Renale Exkretion

Gegenüber dem Kontrollwert von o,o24 ± o,oo6 mval/min. war in den Hauptperioden die renale Calcium-Exkretion mit o,o36 ± o,olo mval/min. hochsignifikant um 45,3 % erhöht. In den Nachperioden lag die Exkretion insignifikant um 6,o % erhöht bei o,o26 ± o,ol mval/min. (Abb. 15, Tabelle 19).

c) Prozentuale renale Ausscheidung

Die prozentuale Ausscheidung zeigte nach einem Kontrollwert von 8,18 ± 4,98 % in den Hauptperioden einen Anstieg von 11,o % auf 9,o8 ± 4,8o %. In den Nachperioden war die prozentuale Ausscheidung noch mäßig um 3,7 % erhöht und lag bei 8,49 ± 9,66 %, eine Signifikanz der Veränderungen war nicht gegeben (Abb. 15, Tabelle 2o).

d) Tubulär resorbierte Menge

Die resorbierte Calciummenge stieg von o,35 ± o,2o mval/min. auf o,38 ± o,15 mval/min. und blieb im Verlauf der Nachperiode mit o,38 ± o,25 mval/min. konstant. Die Zunahme der resorbierten Menge in den Haupt- und Nachperioden entspricht einem prozentualen Anwachsen von 8,5 %, die Änderungen waren allerdings statistisch nicht signifikant. (Abb. 15, Tabelle 21)

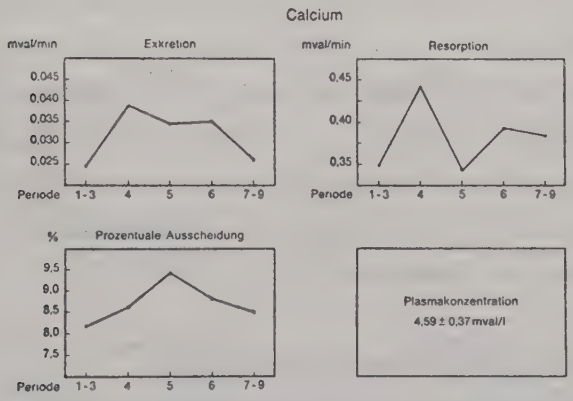


Abb. 15: Renale Exkretion, tubulär resorbierte Menge, prozentuale renale Ausscheidung und mittlere Plasmakonzentration von Calcium.

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

13. Phosphor

a) Serumkonzentration

Unabhängig vom Versuch lag die mittlere Serumkonzentration des Phosphats bei 3,o7 ± o,86 mg/1oo ml. (Abb. 16)

b) Renale Exkretion

Für die renale Phosphat-Exkretion ergab sich ein Kontrollwert von o,42 ± o,18 mg/min. Unter Akrinor stieg die Phosphat-Exkretion insignifikant um 1,o % auf o,43 ± o,21 mg/min. an. Der Wert für die Nachperioden lag um 19,o % erhöht bei o,5o ± o,24 mg/min. Dieser erhöhte Wert war gleichfalls insignifikant.
(Abb. 16, Tabelle 22)

c) Prozentuale renale Ausscheidung

Für die prozentuale Phosphat-Ausscheidung gilt folgendes: Kontrollwert bei 26,29 ± 2o,73 %, um o,9 % erhöhter Wert von 26,53 % ± 22,12 % in den Hauptperioden und um 11,4 % erhöhter Wert von 29,92 ± 26,6o % in den Nachperioden. (Abb. 16, Tabelle 23)

d) Tubulär resorbierte Menge

Die resorbierte Phosphat-Menge war wie die prozentuale Phosphatausscheidung keinen statistisch signifikanten Änderungen unterworfen. Der Kontrollwert für die resorbierte Menge lag bei 2,29 ± 1,7o mg/min. In den Hauptperioden wurden 1,3 % weniger, nämlich 2,26 ± 1,25 mg/min.,resorbiert und in den Nachperioden war die resorbierte Menge mit 2,49 ± 2,33 mg/min. um 8,7 % erhöht. (Abb. 16, Tabelle 24)

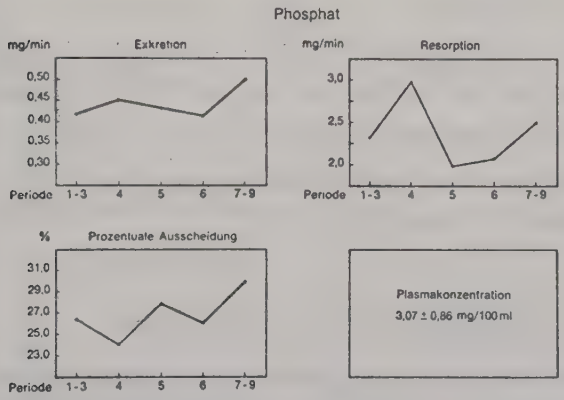


Abb. 16: Renale Exkretion, tubulär resorbierte Menge, prozentuale renale Ausscheidung und mittlere Plasmakonzentration von Phosphor.

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

14. Harnstoff

a) Serumkonzentration

Der Serum-Harnstoffspiegel zeigte eine versuchsunabhängige mittlere Konzentration von 13,47 ± 6,46 mg/ml. (Abb. 17)

b) Renale Exkretion

Die Exkretion lag in den Vorperioden bei 7,94 ± 3,24 mg/min In den Hauptperioden lag die ausgeschiedene Menge um 14,8 % höher bei 9,12 ± 6,o6 mg/min. In den Nachperioden war der gefundene Wert um 11,2 % kleiner als der Ausgangswert und betrug 7,o5 ± 3,65 mg/min. Eine Signifikanz der Änderungen lag nicht vor.
(Abb. 17, Tabelle 25)

c) Prozentuale renale Ausscheidung

Die prozentuale Harnstoffausscheidung lag bei einem Kontrollwert von 81,1o ± 3o,92 %. In den Hauptperioden war diese prozentuale Ausscheidung um 8,1 % verringert und betrug 74,46 ± 24,c1 %. In den Hauptperioden war wieder ein weiterer Abfall um 18,1 % auf 66,41 ± 25,66 % zu verzeichnen. Die Änderungen waren nicht statistisch signifikant.
(Abb. 17, Tabelle 26)

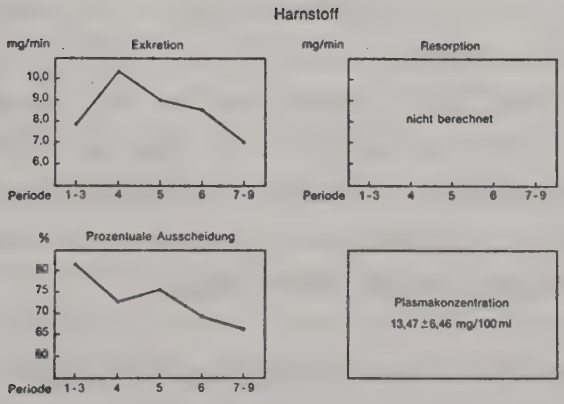


Abb. 17: Renale Exkretion, prozentuale renale Ausscheidung und mittlere Plasmakonzentration von Harnstoff.

Perioden 1 - 3 : Vorperioden
Perioden 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Perioden 7 - 9 : Nachperioden

DISKUSSION

Die beobachteten Veränderungen von Blutdruck und Pulsfrequenz stimmen mit den Angaben der überwiegenden Zahl der Autoren, die Akrinor intravenös verabreichten, überein. HÜDEPOHL und LEDERBOGEN (1962) fanden nach einer iv.-Gabe von 2 ml Akrinor eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 68 % und des diastolischen Blutdrucks um 33 %. Die von uns beobachteten Druckanstiege von 4o.3 % systolisch und 13.1 % diastolisch liegen sicherlich aus dem Grunde etwas niedriger, weil bei unseren Untersuchungen das Medikament in Ringerlösung verdünnt wurde (3 : 1oo - 2 : 1oo) und die zugeführte Menge pro Zeiteinheit dadurch auch geringer war. STERNITZKE (1965) fand nach einer iv.-Gabe von 2 ml Akrinor Blutdruckänderungen, die mit einem systolischen Anstieg von 4o % und einem diastolischen Anstieg von 15 % fast exakt den eigenen Befunden entsprechen.

Die festgestellte Abnahme der Pulsfrequenz um etwa 8 % ist etwas geringer als bei bisher gemachten Untersuchungen. Die Angaben schwanken allerdings zwischen - 33 % (HÜDEPOHL und LEDERBOGEN, 1962) und - 18 % (HUTSCHENREUTER und SCHNEIDER, 1962). Auch hier sind die bei unseren Untersuchungen gefundenen niedrigeren Werte wahrscheinlich auf die Verdünnung und die langsamere Zufuhr des Medikaments zurückzuführen.

Im Gegensatz zu anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen vom Typ Adrenalin oder Noradrenalin hat Akrinor nur einen schwachen vasokonstriktorischen Effekt. Das bedeutet, daß der periphere Widerstand bei normotonen Personen nur unwesentlich zunimmt. Bei Schockpatienten war sogar eine Verminderung des peripheren Widerstandes um bis zu 5o % zu beobachten (BÖHMERT, 1969). Es entsteht also eine Tonussteigerung im Bereich der kapazitiven Venen, die körpereigenen Blutdepots werden entspeichert und dadurch steht dem Herzen ein vergrößertes Volumenangebot zur Verfügung (SCHLEPPER und WITZLEB, 1962). Durch die positiv inotrope Wirkung des Medikaments auf den Herzmuskel steigt die kardiale Förderleistung erheblich an (HUTSCHENREUTER und SCHNEIDER, 1962). Trotz einer Senkung der Herzfrequenz kommt es damit zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens um 3o - 6o % (MOKRY, 1966).

Ein entscheidender Unterschied gegenüber vasopressorisch wirkenden Substanzen vom Typ Noradrenalin oder Hypertensin liegt darin, daß die gesteigerte Herzleistung nicht auf einer Zunahme der Widerstandsarbeit, sondern auf einer gesteigerten Volumenarbeit beruht (SCHLEUSING und BARTSCH, 1963; FISCHER und WEIS, 1965; PLASS, 1968).

Die Untersuchungen der Nierenfunktion zeigen eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate um 8.5 %, eine Steigerung des effektiven renalen Plasmadurchflusses um

7.8 % und einen Anstieg der Filtrationsfraktion um 8.4 %. Allerdings sind diese Veränderungen ebenso wie geringe Senkungen der angeführten Parameter im Verlaufe der Nachperioden nicht signifikant. Allein das Harnminutenvolumen weist eine signifikante Steigerung um 42.2 % auf. Entsprechende Untersuchungen an anderen vasopressorischen Substanzen zeigen im Vergleich zu den unter der Akrinor-Medikation gewonnenen Ergebnissen eine deutliche Abnahme der entsprechenden Größen. Die entsprechenden Untersuchungen wurden vorgenommen von: SMITH (1955) mit Adrenalin, von BOCK, DENGLER, KRECKE und REICHEL (1958) mit Hypertensin II, von RENNER, EDEL und GRULAND (1965) mit Noradrenalin, von SCHNEEBERG (1965) mit Angiotensin II und von HIRSCH (1966) mit Arterenol, Suprarenin und Hypertensin. PITTS (1968) gibt sogar an, daß sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin in einer Dosis von o.5 mg im. den renalen Blutdurchfluß um bis zu 5o % reduzieren können. Vergleichbare Untersuchungen anderer Autoren mit Akrinor liegen zur Zeit nicht vor.

Im Verhalten der Serumelektrolyte und der Serumharnstoffkonzentrationen wurde keine Beziehung zu der Verabreichung von Akrinor beobachtet, ein Befund, der den Beobachtungen von ROESNER (1966) entspricht. Beim Vergleich mit den gebräuchlichen Normalwerten (MÜLLER-SEIFFERT, 1966) fanden wir für Kalium, Calcium, Chlor und Phosphat Schwankungen im Normbereich, die Natriumkonzentration war geringfügig erhöht, während der Harnstoffwert mäßig unter der Norm lag.

Für alle untersuchten Elektrolyte ist unter Akrinor die renale Exkretion erhöht, das gleiche gilt für die Harnstoffausscheidung. Allerdings lassen sich die gesteigerten Ausscheidungsquoten nur für Natrium, Kalium, Chlor und Calcium statistisch im Sinne einer Signifikanz absichern.

Mit Ausnahme des Phosphors ist ebenfalls bei allen Elektrolyten die tubulär rückresorbierte Menge unter dem Einfluß des Präparates erhöht, eine Signifikanz ist jedoch nicht gegeben. In allen Fällen liegt der prozentuale Zuwachs der tubulären Rückresorption deutlich unter dem prozentualen Anstieg der renalen Ausscheidung der betreffenden Elektrolyte (Abb. 16).

Diese Tatsache läßt den Schluß zu, daß eine Verschlechterung der Resorptionsverhältnisse in der Niere stattgefunden hat. Tatsächlich wurden in der letzten Zeit tierexperimentelle Befunde erhoben, die auf eine derartige Möglichkeit schließen lassen. Wie seit längerer Zeit bekannt ist, wird das Nierenmark voll druckabhängig perfundiert (THURAU, DEETJEN und KRAMER, 1960; TRUNINGER, ROSEN und OKEN, 1966). Untersuchungen von EARLEY und FRIEDLER (1966) und STUMPE (1969) zeigen nun, daß eine Blutdrucksteigerung direkt zu einer Hemmung der Natrium- und Wasserrückresorption im distalen Tubulus führt. HALLAUER und SCHIRMEISTER (1968) zitieren Ergebnisse von BERLINER und DAVIDSON, die diese Ansicht stützen. Danach soll ein Druckabfall in der Arteria

renalis zu einer abnorm hohen Rückresorption von Natrium führen. In die gleiche Richtung weisen Ergebnisse von THURAU, die von SELKURT (1963) zitiert werden, hin. Hier ergab sich, daß eine Druckerhöhung in der Nierenarterie einen deutlichen Anstieg der Urinausscheidung zur Folge hat, wobei die Gesamtnierendurchblutung konstant bleibt.

PERIODE	GRÖSSE	NATRIUM	KALIUM	CHLOR	CALCIUM	PHOSPHOR	HARNSTOFF
4-6	E_x	+62.6 o	+12.5 o	+58.9 o	+45.3 o	+ 1.0	+14.8
	R_e	+ 9.1	+11.7	+ 9.1	+ 8.5	- 1.3	———
	A_p	+27.1	+ 0.7	+13.1	+11.0	+ 0.9	- 8.1
7-9	E_x	+36.3	- 6.2	+35.2	+ 6.0	+19.0	-11.2
	R_e	+ 1.2	+ 2.9	+ 1.2	+ 8.5	+ 8.7	———
	A_p	+29.2	+ 2.6	+30.1	+ 3.7	+11.4	-18.1

Abb. 18:

Prozentuale Veränderungen von Exkretion, Resorption und prozentualer Ausscheidung von Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, Phosphor und Harnstoff.

E_x = renale Exkretion; R_e = tubulär resorbierte Menge; A_p = prozentuale Ausscheidung; o = signifikante Änderungen.

Periode 4 - 6 : Hauptperioden unter Akrinor
Periode 7 - 9 : Nachperioden

Alle Prozentangaben beziehen sich auf den Ausgangswert während der Vorperioden.

In gleicher Weise bleibt die gesteigerte prozentuale Ausscheidung der Elektrolyte in allen Fällen hinter der prozentualen Zunahme der absoluten Menge an renal ausgeschiedenen Substanzen zurück. Diese Tatsache spricht möglicherweise dafür, daß es durch einen gesteigerten medullären Blutdurchfluß zu einem "Auswascheffekt" im Nierenmark kommt (ROVICK und RANDALL, 1967), der für die erhöhte Elektrolytexkretion verantwortlich zu machen ist (BUCHBORN, 1968).

Es bleibt allerdings auch die Möglichkeit offen, daß Akrinor unabhängig von den diskutierten Mechanismen eine direkte Wirkung auf die tubulären Funktionen hat, die die verstärkte Diurese und die Zunahme der Elektrolytausscheidung erklären könnte.

Im Verlaufe der Nachperioden, im Mittel also ein bis zwei Stunden nach Absetzen des Medikaments, ist für alle Elektrolyte eine Abnahme der renal ausgeschiedenen Mengen, im Sinne einer Rückkehr zu den Ausgangswerten zu erkennen. Die tubulär resorbierte Menge zeigt bis auf eine Ausnahme (Phosphor) ebenfalls bei allen untersuchten Substanzen die Tendenz, zum Ausgangswert zurückzukehren.

Die prozentuale Ausscheidung steigtmit Ausnahme von Calcium und Harnstoff bei den restlichen Elektrolyten während der Nachperioden weiter an. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß es sich auch hierbei um keine signifikanten Ver-

änderungen handelt. Weiter macht die recht erhebliche Streuung der einzelnen Meßwerte eine verbindliche Aussage ohnehin nicht möglich.

ZUSAMMENFASSUNG

An 12 Patienten mit normaler oder hypotoner Blutdrucklage und mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion wurden die Wirkungen von Akrinor auf die Nierenfunktion und den renalen Elektrolythaushalt untersucht. Es zeigte sich, daß das Medikament keine signifikanten Änderungen der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven Plasmadurchflusses bewirkt. Ein geringer Anstieg der beiden Größen während der Applikation war statistisch nicht zu sichern. Die Wasserdiurese war signifikant erhöht; Natrium, Kalium, Calcium, Chlor, Phosphor und Harnstoff wurden vermehrt im Harn ausgeschieden, allerdings war ein signifikanter Anstieg nur für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlor gegeben. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion einige Stunden nach Absetzen von Akrinor war ebenfalls nicht zu beobachten. Die bei den Untersuchungen gefundene Abnahme der Pulsfrequenz und der Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks unter der Applikation des Medikaments entsprechen bisherigen Erfahrungen.

TABELLEN (Zeichenerklärung)

AK 1 - AK 12 = Versuchsbezeichnung

$\overline{X}$ = Mittelwert

S_D = Standardabweichung

S_E = mittlerer Fehler der Standardabweichung

$\overline{d}$ = Mittelwert der Differenzen zwischen den Einzelwerten zweier Reihen

t = t im T-Test nach STUDENT

p = Wahrscheinlichkeit des Eintreffens eines zufälligen Resultates

VP = Vorperioden

HP = Hauptperioden unter Akrinor

NP = Nachperioden

Tabelle 1: Name, Geschlecht, Größe, Gewicht, Alter und Diagnose der Versuchspersonen

Versuchs-nummer	Name	Geschlecht	Größe (m)	Gewicht (kg)	Alter	Diagnose
AK 1	R.H.	weibl.	1.6o	48.9	33	chron. Pyelonephritis, dystope Niere rechts
AK 2	M.I.	weibl.	1.54	52.o	49	Zust. n. Pyelolithotomie rechts, stumme Niere rechts
AK 3	V.H.	weibl.	1.64	52.o	23	subpelvine Harnleiterstenose rechts, Zust. n. Operation
AK 4	P.K.	weibl.	1.57	67.o	37	Zust. n. Ureterolithotomie links
AK 5	M.G.	weibl.	1.6o	6o.o	37	
AK 6	J.G.	weibl.	1.66	49.2	3o	Zust. n. Ureterolithotomie links
AK 7	S.C.	weibl.	1.65	67.5	35	Zust. n. Pyelolithotomie links
AK 8	H.L.	weibl.	1.71	51.o	37	hypotone Blasenentleerungsstörung
AK 9	M.U.	weibl.	1.53	52.5	32	Zust. n. Pyelolithotomie links
AK 1o	E.M.	weibl.	1.58	7o.o	5o	Zust. n. Nephrektomie links
AK 11	M.A.	männl.	1.75	73.o	53	Hydrocele links
AK 12	S.G.	männl.	1.8o	9o.o	4o	Zust. n. Ureterolithotomie rechts

Tabelle 2 : Systolischer Blutdruck (mm Hg)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	11o.o	154.5	138.5
AK 2	12o.o	171.6	153.3
AK 3	11o.o	157.8	117.8
AK 4	112.5	162.4	1o7.5
AK 5	135.o	176.6	132.5
AK 6	92.5	112.4	98.7
AK 7	1o6.2	15o.8	117.5
AK 8	91.2	154.1	1o8.7
AK 9	1o8.7	141.6	113.7
AK 1o	117.5	165.8	13o.o
AK 11	1o6.2	156.5	116.2
AK 12	1oo.o	138.6	1o8.3
$\bar{X}$	1o9.1	153.5	12o.2
S_D	11.9	17.o	15.5
S_E	3.4	4.9	4.8

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	44.4o81	11.o727
S_D	1o.7o22	11.1371
t	14.3678	3.4455
p	$<$o.oo1	o.o1 $>$ o.oo5

Tabelle 3 : Diastolischer Blutdruck (mm Hg)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	7o.o	85.8	8o.o
AK 2	7o.o	89.1	82.5
AK 3	62.5	89.7	61.4
AK 4	61.2	89.1	6o.o
AK 5	86.o	91.9	78.7
AK 6	53.7	66.2	53.7
AK 7	6o.o	73.3	7o.o
AK 8	46.2	81.2	57.5
AK 9	7o.o	78.3	7o.o
AK 1o	7o.o	67.3	7o.o
AK 11	7o.o	68.o	62.5
AK 12	58.7	72.8	58.3
$\bar{X}$	64.8	73.9	67.o
S_D	1o.1	9.6	9.6
S_E	2.9	2.7	2.7

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	14.5313	2.1933
S_D	11.5648	6.9928
t	4.3559	1.o839
p	o.oo5 > o.oo1	o.4o > o.3o

Tabelle 4 : Pulsfrequenz (Schläge/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	74	69	7o
AK 2	88	75	72
AK 3	85	61	68
AK 4	81	83	8o
AK 5	76	74	81
AK 6	78	75	65
AK 7	67	67	7o
AK 8	78	71	78
AK 9	1o1	83	1o4
AK 1o	78	74	8o
AK 11	61	59	6o
AK 12	95	85	9o
$\bar{X}$	8o	73	76
S_D	11	8	11
S_E	3.1	2.3	3.2

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	7.1o12	2.3829
S_D	7.6763	6.9933
t	3.2154	1.4o22
p	o.o1 > o.oo5	o.2o > o.1o

Tabelle 5 : Urinausscheidung (ml/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	3.4o	4.o6	4.39
AK 2	2.59	4.95	4.33
AK 3	1.58	2.29	o.85
AK 4	3.36	5.2o	1.66
AK 5	3.95	4.82	4.22
AK 6	1.o8	1.45	o.86
AK 7	3.75	6.24	2.61
AK 8	2.38	4.24	1.95
AK 9	4.26	4.o9	1.99
AK 1o	3.45	4.31	1.57
AK 11	1.5o	2.48	1.16
AK 12	1.15	2.o6	1.53
$\bar{X}$	2.7o	3.84	2.26
S_D	1.14	1.45	1.33
S_E	o.33	o.42	o.38

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	1.1427	o.4421
S_D	o.8139	1.2819
t	4.8881	1.2o33
p	$<$o.oo1	o.3o $>$ o.25

Tabelle 6 : Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min.)
(Inulin-Clearance)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	29.98	72.27	51.67
AK 2	56.76	65.39	37.76
AK 3	168.o2	133.65	1o2.58
AK 4	15o.93	132.32	112.4o
AK 5	1o2.78	147.46	223.76
AK 6	38.76	69.o1	69.o4
AK 7	114.o1	128.33	121.74
AK 8	1o1.67	125.57	151.25
AK 9	79.o1	52.79	38.82
AK 1o	51.o2	88.48	68.oo
AK 11	84.41	65.94	62.91
AK 12	126.81	117.79	12o.34
$\bar{X}$	92.o1	99.91	96.68
S_D	43.68	33.92	54.o8
S_E	12.6o	9.79	15.61

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	7.9o13	6.6336
S_D	28.3521	5o.o328
t	o.9659	o.4544
p	o.4o > o.3o	o.7o > o.6o

Tabelle 7 : Endogene Kreatininclearances (ml/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	76.44	73.07	76.18
AK 2	82.39	106.58	92.53
AK 3	147.47	137.19	127.33
AK 4	111.84	105.33	93.02
AK 5	120.84	121.02	102.28
AK 6	89.50	117.64	91.03
AK 7	112.63	128.18	105.60
AK 8	121.60	119.61	115.37
AK 9	140.60	141.50	127.76
AK 10	86.03	103.24	97.31
AK 11	130.32	128.06	123.10
AK 12	26.31	41.58	28.17
$\bar{X}$	103.83	110.85	98.30
S_D	33.63	28.25	27.33
S_E	9.71	8.15	7.88

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	6.4116	5.1724
S_D	12.8721	10.8203
t	1.7248	1.6547
p	0.20 > 0.10	0.20 > 0.10

Tabelle 8 : Effektiver renaler Plasmadurchfluß (ml/min.) (PAH - Clearance)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	358.71	391.o1	373.78
AK 2	531.34	344.88	314.53
AK 3	722.o5	786.11	585.9o
AK 4	552.74	59o.68	631.74
AK 5	4o1.62	488.89	451.95
AK 6	314.32	511.oo	53o.97
AK 7	592.o1	655.65	542.o6
AK 8	586.62	48o.o5	243.28
AK 9	786.63	792.68	88o.78
AK 1o	536.82	839.6o	398.o8
AK 11	574.29	526.54	516.95
AK 12	711.85	538.65	677.3o
$\bar{X}$	555.75	599.64	512.27
S_D	144.52	16o.78	173.55
S_E	41.72	46.41	5o.1o

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	6o.562o	43.4714
S_D	141.2531	151.2829
t	1.4819	o.9951
p	o.2o > o.1o	o.4o > o.3o

Tabelle 9 : Filtrationsfraktion (%)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.o8	o.18	o.13
AK 2	o.1o	o.19	o.11
AK 3	o.23	o.16	o.17
AK 4	o.27	o.23	o.17
AK 5	o.25	o.29	o.52
AK 6	o.13	o.13	o.13
AK 7	o.19	o.2o	o.22
AK 8	o.17	o.25	o.68
AK 9	o.o9	o.o5	o.o4
AK 1o	o.o9	o.1o	o.21
AK 11	o.14	o.1o	o.11
AK 12	o.17	o.19	o.17
$\overline{X}$	o.159	o.172	o.221
S_D	o.o68	o.o65	o.186
S_E	o.o1o	o.o11	o.o51

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	o.o133	o.o625
S_D	o.o556	o.17o5
t	o.8312	1.27o3
p	o.5o > o.4o	o.25 > o.2o

Tabelle 1o : Renale Exkretion von Natrium (mval/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.356	o.47o	o.575
AK 2	o.33o	o.591	o.593
AK 3	o.2o2	o.353	o.172
AK 4	o.438	o.581	o.419
AK 5	o.536	o.692	o.4o9
AK 6	o.131	o.252	o.581
AK 7	o.624	o.918	o.62o
AK 8	o.145	o.337	o.386
AK 9	o.251	o.485	o.4o4
AK 1o	o.4o1	o.767	o.474
AK 11	o.295	o.5o4	o.312
AK 12	o.222	o.44o	o.411
$\bar{X}$	o.327	o.532	o.446
S_D	o.151	o.189	o.126
S_E	o.o31	o.o54	o.o31

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	o.2o49	o.1187
S_D	o.o748	o.1628
t	9.53o2	2.5417
p	$<$ o.oo1	o.o5 $>$ o.o25

Tabelle 11 : Prozentuale Natrium-Ausscheidung (%)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	9.56	6.23	9.11
AK 2	5.12	6.75	12.06
AK 3	0.87	1.95	1.20
AK 4	1.96	2.91	2.55
AK 5	4.31	4.28	1.41
AK 6	1.36	1.36	1.59
AK 7	3.67	4.67	3.55
AK 8	1.04	2.03	2.15
AK 9	2.67	6.42	9.97
AK 10	5.01	5.60	4.46
AK 11	2.10	4.51	2.91
AK 12	1.31	2.76	2.14
$\bar{x}$	3.24	4.12	4.42
S_D	2.50	1.89	3.76
S_E	0.72	0.54	1.08

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	0.8741	1.1766
S_D	1.6772	2.9673
t	1.8056	1.3737
p	0.10 > 0.05	0.20 > 0.10

Tabelle 12 : Tubulär resorbierte Natrium Menge (mval/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	3.33	8.3o	5.68
AK 2	6.7o	8.14	4.32
AK 3	23.48	18.42	13.83
AK 4	21.75	19.3o	16.o2
AK 5	12.77	19.55	3o.21
AK 6	4.98	8.9o	8.39
AK 7	16.43	18.49	17.4o
AK 8	13.65	16.76	2o.56
AK 9	9.35	8.3o	4.16
AK 1o	7.55	13.o5	1o.15
AK 11	14.34	1o.8o	1o.53
AK 12	2o.72	18.76	19.76
$\overline{X}$	12.92	14.o6	13.41
S_D	6.74	4.91	7.8o
S_E	1.94	1.41	2.25

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	1.1433	o.5116
S_D	3.88o8	7.o613
t	1.o2o6	o.25o9
p	o.4o > o.3o	o.9o > o.8o

Tabelle 13 : Renale Exkretion von Kalium (mval/min)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.o45	o.o41	o.o39
AK 2	o.o52	o.o52	o.o51
AK 3	o.o17	o.o21	o.o14
AK 4	o.o76	o.o84	o.o76
AK 5	o.o44	o.o41	o.o34
AK 6	o.o16	o.o25	o.o37
AK 7	o.117	o.125	o.o46
AK 8	o.o4o	o.o57	o.o71
AK 9	o.o55	o.o53	o.o58
AK 1o	o.o41	o.o42	o.o31
AK 11	o.o68	o.1oo	o.o74
AK 12	o.o12	o.o18	o.o13
$\overline{X}$	o.o48	o.o54	o.o45
S_D	o.o18	o.o32	o.o2o
S_E	o.oo5	o.oo9	o.oo6

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	o.oo63	o.oo28
S_D	o.oo77	o.o244
t	2.8321	o.4o21
p	o.o2 > o.o1	o.7o > o.6o

Tabelle 14 : Prozentuale Kalium-Ausscheidung (%)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	27.11	12.11	14.9o
AK 2	17.71	17.o4	25.54
AK 3	3.23	5.19	4.43
AK 4	13.o5	15.34	16.86
AK 5	8.19	7.83	4.21
AK 6	6.61	4.63	3.63
AK 7	22.64	2o.31	13.57
AK 8	11.7o	13.37	15.48
AK 9	18.63	23.33	31.14
AK 1o	17.88	11.61	11.o7
AK 11	16.53	31.9o	26.39
AK 12	2.52	4.35	2.92
$\overline{X}$	13.81	13.91	14.17
S_D	7.65	8.33	9.61
S_E	2.21	2.4o	2.77

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	o.1oo8	o.3616
S_D	7.o56o	7.6652
t	o.o494	o.1634
p	1.oo > o.9o	o.9o > o.8o

Tabelle 15 : Tubulär resorbierte Kalium Menge (mval/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.13	o.24	o.16
AK 2	o.21	o.27	o.15
AK 3	o.63	o.57	o.41
AK 4	o.58	o.52	o.43
AK 5	o.36	o.57	o.85
AK 6	o.2o	o.23	o.21
AK 7	o.26	o.52	o.48
AK 8	o.31	o.32	o.47
AK 9	o.25	o.22	o.o8
AK 1o	o.18	o.33	o.25
AK 11	o.36	o.22	o.2o
AK 12	o.62	o.55	o.59
$\bar{X}$	o.34	o.38	o.35
S_D	o.17	o.15	o.22
S_E	o.o5	o.o4	o.o6

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	o.o391	o.o158
S_D	o.1224	o.2o14
t	1.1o76	o.2719
p	o.3o > o.25	o.8o > o.7o

Tabelle 16 : Renale Exkretion von Chlor (mval/min)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.3o4	o.423	o.519
AK 2	o.24o	o.432	o.449
AK 3	o.141	o.291	o.196
AK 4	o.325	o.478	o.318
AK 5	o.427	o.563	o.326
AK 6	o.o79	o.16o	o.442
AK 7	o.567	o.673	o.453
AK 8	o.151	o.319	o.439
AK 9	o.298	o.488	o.35o
AK 1o	o.299	o.631	o.39o
AK 11	o.359	o.481	o.322
AK 12	o.118	o.3o5	o.26o
$\overline{X}$	o.275	o.437	o.372
S_D	o.14o	o.149	o.o93
S_E	o.o4o	o.o43	o.o26

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	o.1613	o.o936
S_D	o.o632	o.15o9
t	8.8626	2.2.37
p	$<$ o.oo1	o.o5 $>$ o.o25

Tabelle 17 : Prozentuale Chlor-Ausscheidung (%)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	11.39	7.2o	1o.38
AK 2	5.81	7.31	13.52
AK 3	o.87	2.28	1.98
AK 4	2.33	3.29	2.76
AK 5	4.19	4.76	1.51
AK 6	1.o8	1.42	1.83
AK 7	4.75	5.oo	3.65
AK 8	-	-	-
AK 9	3.84	8.43	11.26
AK 1o	5.98	6.69	5.19
AK 11	3.31	5.85	4.16
AK 12	-	-	-
$\overline{X}$	4.35	4.92	5.66
S_D	3.o3	2.2o	4.47
S_E	o.95	o.69	1.41

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	o.868o	1.314o
S_D	2.2o37	3.4o43
t	1.2456	1.1925
p	o.25 > o.2o	o.3o > o.25

Tabelle 18 : Tubulär resorbierte Chlor Menge (mval/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	2.73	6.79	4.84
AK 2	4.58	5.93	3.37
AK 3	16.82	13.51	1o.24
AK 4	15.59	13.o5	12.27
AK 5	1o.29	15.2o	23.5o
AK 6	3.49	6.o2	3.6o
AK 7	12.11	13.5o	12.88
AK 8	-	-	-
AK 9	7.19	4.77	3.53
AK 1o	5.o3	9.57	7.39
AK 11	1o.66	8.3o	7.96
AK 12	-	-	-
$\bar{X}$	8.85	9.66	8.96
S_D	5.o1	3.84	6.23
S_E	1.58	1.21	1.97

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	o.815o	o.475o
S_D	3.224o	5.3561
t	o.7994	o.28o4
p	o.5o > o.4o	o.8o > o.7o

Tabelle 19 : Renale Exkretion von Calcium (mval/min)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.o13	o.o15	o.o18
AK 2	o.o3o	o.o45	o.o48
AK 3	o.o2o	o.o25	o.oo9
AK 4	o.o21	o.o33	o.o17
AK 5	o.o47	o.o45	o.o41
AK 6	o.o17	o.o3o	o.o54
AK 7	o.o31	o.o52	o.o27
AK 8	o.o16	o.o31	o.o17
AK 9	o.o31	o.o37	o.o17
AK 1o	o.o32	o.o56	o.o26
AK 11	o.o14	o.o21	o.o12
AK 12	o.o2o	o.o4o	o.o25
$\overline{X}$	o.o24	o.o36	o.o26
S_D	o.oo6	o.o1o	o.o12
S_E	o.oo1	o.oo2	o.oo3

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	o.o113	o.oo14
S_D	o.oo8o	o.o138
t	4.8441	o.37o1
p	$<$ o.oo1	o.8o $>$ o.7o

Tabelle 2o : Prozentuale Calcium-Ausscheidung (%)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	11.74	5.89	9.48
AK 2	17.35	19.64	36.16
AK 3	2.87	4.38	2.28
AK 4	3.48	5.47	3.5o
AK 5	11.98	1o.19	4.31
AK 6	6.97	5.44	4.87
AK 7	-	-	-
AK 8	3.88	6.41	3.37
AK 9	9.92	14.o8	12.25
AK 1o	13.67	13.69	8.41
AK 11	4.19	7.1o	4.3o
AK 12	4.oo	7.68	4.5o
$\bar{x}$	8.18	9.o8	8.49
s_D	4.98	4.8o	9.66
s_E	1.5o	1.44	2.91

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	o.9o18	o.3o12
s_D	2.9668	6.7429
t	1.oo81	o.1487
p	o.4o > o.3o	o.9o > o.8o

Tabelle 21 : Tubulär resorbierte Calcium Menge (mval/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.o8	o.26	o.18
AK 2	o.16	o.19	o.o8
AK 3	o.7o	o.56	o.41
AK 4	o.62	o.56	o.46
AK 5	o.37	o.51	o.95
AK 6	o.12	o.22	o.26
AK 7	-	-	-
AK 8	o.42	o.48	o.61
AK 9	o.28	o.26	o.13
AK 1o	o.2o	o.35	o.29
AK 11	o.37	o.29	o.29
AK 12	o.62	o.58	o.58
$\overline{X}$	o.35	o.38	o.38
S_D	o.2o	o.15	o.25
S_E	o.o6	o.o4	o.o7

Signifikanzberechnung :

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	o.o29o	o.o272
S_D	o.1o53	o.234o
t	o.9148	o.3858
p	o.4o > o.3o	o.8o > o.7o

Tabelle 22 : Renale Exkretion von Phosphor (mg/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.44	o.34	o.38
AK 2	o.59	o.62	o.55
AK 3	o.14	o.17	o.47
AK 4	o.5o	o.61	o.86
AK 5	o.38	o.33	o.32
AK 6	o.48	-	-
AK 7	o.47	o.62	o.75
AK 8	o.38	o.43	o.52
AK 9	o.63	o.78	o.84
AK 1o	o.18	o.18	o.13
AK 11	o.16	o.2o	o.17
AK 12	o.73	1.17	o.56
$\bar{X}$	o.42	o.43	o.5o
S_D	o.18	o.21	o.24
S_E	o.o5	o.o6	o.o7

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	o.o772	o.o863
S_D	o.1424	o.1838
t	1.7995	1.5577
p	o.2o > o.1o	o.2o > o.1o

Tabelle 23 : Prozentuale Phosphat-Ausscheidung (%)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	45.16	16.46	21.3o
AK 2	37.22	29.o3	4o.53
AK 3	2.67	4.31	22.44
AK 4	74.29	8o.o4	83.69
AK 5	11.55	1o.73	4.o1
AK 6	23.52	37.98	28.21
AK 7	1o.91	12.96	13.19
AK 8	18.49	29.47	16.67
AK 9	36.67	46.9o	76.o8
AK 1o	19.2o	8.95	9.48
AK 11	9.58	15.o1	13.23
AK 12	-	-	-
$\bar{X}$	26.29	26.53	29.92
S_D	2o.73	22.12	26.6o
S_E	6.25	6.67	8.o2

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	o.1818	3.8845
S_D	12.2877	14.3665
t	o.o49o	o.8967
p	1.oo > o.9o	o.4o > o.3o

Tabelle 24 : Tubulär resorbierte Phosphat Menge (mg/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	o.57	2.o1	1.26
AK 2	1.39	1.67	o.82
AK 3	5.33	4.oo	2.97
AK 4	4.85	3.71	3.32
AK 5	2.92	3.23	7.71
AK 6	o.74	1.25	o.22
AK 7	3.91	4.19	5.37
AK 8	1.97	1.32	3.o5
AK 9	1.15	o.86	o.29
AK 1o	o.79	1.53	1.28
AK 11	1.61	1.18	1.16
AK 12	-	-	-
$\bar{X}$	2.29	2.26	2.49
S_D	1.7o	1.25	2.33
S_E	o.51	o.37	o.7o

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	o.o2554	o.2o18
S_D	o.8298	1.8962
t	o.1o15	o.3529
p	1.oo > o.9o	o.8o > o.7o

Tabelle 25 : Renale Exkretion von Harnstoff (mg/min.)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	5.74	4.21	5.91
AK 2	1o.11	11.5o	1o.37
AK 3	1o.88	11.41	6.o8
AK 4	5.24	5.o9	4.o8
AK 5	5.o9	3.49	3.71
AK 6	5.84	6.81	11.24
AK 7	5.85	6.24	4.62
AK 8	5.14	5.22	3.68
AK 9	1o.66	1o.43	6.56
AK 1o	5.95	6.33	5.4o
AK 11	9.74	13.31	7.27
AK 12	15.11	25.43	15.76
$\overline{X}$	7.94	9.12	7.o5
S_D	3.24	6.o6	3.65
S_E	o.93	1.74	1.o5

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\overline{d}$	1.2336	o.825o
S_D	3.3213	2.4783
t	1.2318	1.1531
p	o.25 > o.2o	o.3o > o.25

Tabelle 26 : Prozentuale Harnstoff-Ausscheidung (%)

	Mittelwerte der Vorperioden	Mittelwerte der Hauptperioden	Mittelwerte der Nachperioden
AK 1	13o.62	46.o3	76.49
AK 2	1o5.69	75.48	115.7o
AK 3	41.89	59.78	47.11
AK 4	37.15	44.56	46.87
AK 5	78.65	62.48	3o.58
AK 6	111.16	79.72	59.91
AK 7	56.95	59.21	52.68
AK 8	82.77	66.61	52.18
AK 9	1o1.67	123.36	1o5.32
AK 1o	11o.75	75.47	91.11
AK 11	5o.21	9o.18	56.14
AK 12	65.73	11o.72	62.72
$\bar{X}$	81.1o	74.46	66.41
S_D	3o.92	24.o1	25.66
S_E	8.92	6.93	7.4o

Signifikanzberechnung:

	Unterschied VP - HP	Unterschied VP - NP
$\bar{d}$	6.6321	14.6881
S_D	36.6439	25.o329
t	o.6274	2.o319
p	o.6o > o.5o	o.1o > o.o5

LITERATURVERZEICHNIS

BEYERMANN-URBIG, G. : Zur Anwendung sogenannter Kreislaufmittel beim Schock. Therap. Woche 17, 427 - 431 (1967)

BIHLER, K. : Institut für Anästhesie, Homburg (Saar) persönliche Mitteilung

BOCK, K.D., DENGLER, H., KRECKE, H.J., REICHEL, G. : Untersuchungen über die Nierenfunktion von synthetischem Hypertensin II auf Elektrolythaushalt, Nierenfunktion und Kreislauf beim Menschen. Klin.Wschr. 17, 808 - 814 (1958)

BOCK, K.D., KRECKE, H.J. : Die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf die PAH- und Inulinclearance, die renale Hämodynamik und die Diurese beim Menschen. Klin.Wschr. 2, 69 (1958)

DU BOIS, D., DU BOIS, E.F. : The measurement of the surface area of man. Arch.Int.Med. 15, 868 - 881 (1915)

BUCHBORN, E. : Stoffwechselveränderungen im Schock und ihre Bedeutung für die Schockbehandlung. Internist 9, 522 - 531 (1962)

BUCHBORN, E. : Störungen der Harnkonzentrierung. in: SCHWIEGK, H. (Hersg.) Handbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl., Bd. 8, Teil 1, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1968)

EARLEY, L.E., FRIEDLER, R.M. : The effects of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. J. Clin. Invest. 4, 542 - 551 (1966)

EICHHORN, O. : Die Prüfung von Akrinor bei neuroleptisch bedingten hypotonen Kreislaufregulationsstörungen im Doppelblindverfahren.
Med. Welt 21, 1250 - 1252 (1969)

EICHLER, J., STEPHAN, G. : Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen mit einem kreislaufanaleptischen Aminoalkyltheophyllin (Akrinor) in Normo- und Hypothermie.
Anaesthesist 13, 254 - 256 (1964)

FISCHER, F., WEIS, K.H. : Experimentelle Kreislaufuntersuchungen und klinische Erfahrungen mit zwei Theophyllin-Derivaten.
Anaesthesist 14, 147 - 153 (1965)

FISHER, R.A., YATES, F. : Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research.
4 th ed., Oliver and Boyd, Edinburgh (1953)

FLADUNG, H. : Über die Therapie hypotoner Zustände verschiedener Genese und Verlaufsform.
Therap.Gegenw. 102, 596 - 608 (1963)

GAUER, O.H. : Die Wirkungen von Transfusionen auf den Kreislauf.
Anästhesist 9, 269 - 270 (1959)

GOMEZ, D.M. : Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension.
J.Clin. Invest. 30, 1143 - 1155 (1951)

GUNDLACH, G.,
HOPPE-SEYLER, G.F. : in Vorbereitung

HALLAUER, W.,
SCHIRMEISTER, J. : Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt bei Nierenkrankheiten.
Landarzt 29, 1389 - 1397 (1968)

HENSCHEL, W.F. : Die Bedeutung der Plasmaexpander für die moderne Narkose.
Anästhesist 9, 25o - 254 (1969)

HIRSCH, H. : Nierendurchblutung nach Verabreichung vasopressorischer Substanz.
in: Just, O.H., Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks, 169 - 175 (1966)
Thieme, Stuttgart

HIRSCH, W. : Zur Behandlung sekundärer und primärer Hypotonien verschiedener Ätiologie.
Therap.Gegenw. 1o2, 1o62 - 1o67 (1963)

HOPPE-SEYLER, G.F.,
GUNDLACH, G. : Eine automatisierte Bestimmung von anorganischem Phosphat.
Zschr.klin.Chem. u. klin. Biochem. 6, 256 - 258 (1968)

HÖDEPOHL, M.,
LEDERBOGEN, K. : Klinische Prüfung eines Kreislaufmittels mit neuartigem Wirkungscharakter und Langzeiteffekt.
Med.Klinik 57, 2143 - 2145 (1962)

HUTSCHENREUTER, K.,
SCHNEIDER, M. : Über ein Kreislaufanalepticum mit neuartigem Wirkungscharakter.
Anästhesist 11, 129 (1962)

INNES, I.R.,
NICKERSON, M. : Drugs Acting on Postganglionic Adrenergic Nerve Endings and Structures Innervated by Them.
in: L.S. Goodmann & A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics.
3rd ed., The Macmillan Company, New York (1965)

KLING, S.E., BALDWIN, D.S. : Production of renal ischemia and proteinuria in man by adrenal medullary hormones. Amer.J.Med. 2o, 217 - 224 (1956)

KLEIN, O. : Zur Behandlung des akuten Kreislaufversagens in der operativen Medizin. Med.Klinik 47, 1879 - 1882 (1964)

KREUZER, H. : Schock. In: Grosse-Brockhoff, F. (Hersg.) Pathologische Physiologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1969)

KUSCHINSKY, G. LÜLLMANN, H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 3. Aufl., Thieme, Stuttgart (1967)

LEHMANN, J. : Elektrometrische Mikrobestimmung von Chlor in Vollblut, Serum und Harn. Acta Paed. 26, 258 - 267 (1939)

LEVY, B., AHLQUIST, R.P. : Adrenergic Drugs in: Drill's Pharmacology in Medicine, Mc Graw-Hill Inc., New York (1958)

LUTZ, H. : Hämorrhagischer Schock. Z. prakt. Anästh. 2, 57 - 65 (1969)

MARSON, F.G.W. : Effect of nor-adrenaline on urine and renal blood flow. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherap. 11, 431 - 436 (1956)

MEHMEL, H., SCHMIDT, H.D., SCHMIER, J. : Die Wirkung von zwei Theophyllin-Derivaten und ihrer Kombination am Herz-Lungen-Präparat des Hundes vor und nach Blockade der ß-Rezeptoren und nach Katecholamin-Entspeicherung. Arzneimittel-Forsch. 17, 1407 - 1411 (1967)

MOKRY, H. : Klinische Erfahrungen mit Akrinor R, einem neuartigen Kreislaufanaleptikum, bei hypotonen Zuständen verschiedener Genese. Landarzt 31, 1411 - 1415 (1966)

MOYER, J.H., HANDLEY, C.A. : Norepinephrine and Epinephrine effect on renal hemodynamics, with particular reference to possibility of vascular shunting and decreasing active glomeruli. Circulation 5, 91 - 97 (1952)

MÖLLER, F., SEIFFERT, O. : Taschenbuch der medizinisch-Klinischen Diagnostik. 69. Aufl., Bergmann, München (1966)

OSTEN, W. : Die Behandlung des Schocks durch Plasmaexpander. Anästhesist 2, 33 - 38 (1969)

PITTS, R.F. : Physiology of the kidney and body fluids. 2nd. Ed., Year Book Medical Publishers Inc., Chicago (1968)

PLASS, N. : Klinische Untersuchungen über die Anwendung eines neuen Langzeit-Kreislaufmittels. Dtsch.Med.J. 2, 53 - 55 (1968)

RENNER, E., EDEL, H.H., GURLAND, H.J. : Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Äthyladrianol und Nor-Adrenalin auf die Nierenhämodynamik des Gesunden. Med.Klinik 14, 546 - 548 (1965)

RICHTERICH, R. : Klinische Chemie. Karger, Basel (1965)

RITTMANN, W.W., GRUBER, U.F. : Der traumatische Schock. Z.prakt.Anästh. 2, 65 - 71 (1969)

ROE, J.H., EPSTEIN, J.H., GOLDSTEIN, N.P. : A photometric method for the determination of inulin in plasma and urine. J.biol. Chem. 178, 839 - 845 (1949)

ROESNER, M. : Erfahrungen mit Akrinor in der Langzeitbehandlung von Hypotonikern. Med.Welt 44, 2388 - 2391 (1966)

ROVICK, A.A., RANDALL, W.C. : Systemic circulation. Am.Rev. Physiol. 29, 225 - 258 (1967)

SCHLEPPER, M., WITZLEB, E. : Coronardurchblutung und O_2-Verbrauch des Warmblüterherzens unter dem Einfluß eines Kreislaufanalepticums mit neuartigem Wirkungscharakter. Arzneimittel-Forsch. 12, 841 - 843 (1962)

SCHLEUSING, G., BARTSCH, Ch. : Die Wirkung von synthetischen Theophyllinderivaten mit kreislaufwirksamen Molekülgruppen auf das Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz sowie auf das Elektrokardiogramm bei Kreislaufgesunden und Kreislaufkranken. Arzneimittel-Forsch. 13, 47o - 474 (1963)

SCHMIER, J. : Mechanismen des kardiogenen Schocks. Z.prakt. Anästh. 2, 72 - 78 (1969)

SCHNEEBERG, H.H. : Zur medikamentösen Beeinflußbarkeit der renalen Hämodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung. Inaug. Dissertation, Würzburg (1965)

SCHUMER, W. : Localization of the energy pathway Block in Shock. Surgery 64, 1013 - (1968)

SELKURT, E.E. : The renal circulation. in: Hamilton, W.F., Dow, P., Handbook of Physiology, Section 2: Circulation; 1457 - 1516, Waverly Press, Inc., Baltimore (1963)

SMITH, H.W., FINKELSTEIN, N., ALIMINOSA, L., CRAWFORD, B., GRABER, M. : The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest. 24, 388 - 404 (1945)

STERNITZKE, N. : Die herz- und kreislaufdynamische Wirkung von Akrinor, einem Kreislaufanaleptikum mit Langzeiteffekt. Zschr. Kreislaufforsch. 54, 10 - 18 (1965)

STERNITZKE, N., LANG, E.F. : Die Bedeutung der Kreislaufmittel in der Schockbehandlung. Ärztl. Forsch. 19, 60 - 65 (1965)

STERNITKE, N., LANG, E., KÖHLER, J.A. : Zur pharmakologischen Beeinflussung der Herz- und Kreislaufdynamik bei künstlichem Schrittmacher. Ärztl. Forsch. 4, 148 - 152 (1967)

STUMPE, K.O. : II. Medizinische Klinik und Poliklinik Homburg/Saar. Persönliche Mitteilung.

THURAU, K., DEETJEN, P., KRAMER, K. : Hämodynamik des Nierenmarks II. Pflügers Arch.ges.Physiol. 270, 270 - 285

TRUNINGER, B., ROSEN, S.M., OKEN, D.E. : Renale Hämodynamik und hämorrhagische Hypotension. Klin.Wschr. 15, 857 - 862 (1966)

WERKÖ, L., BUCHT, H., JOSEPHSON, B., EK, J. : The effect of nor-adrenaline and adrenaline on renal hemodynamics and renal function in man. Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 3, 255 - 261 (1951)

ZENGER, F. : Vergleichende klinische Prüfung einiger handelsüblicher blutdrucksteigernder Präparate. Praxis 54, 1477 - 1479 (1965)

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. med. Karl BIHLER, Chefarzt der Anaesthesieabteilung der Städtischen Krankenanstalten Ingolstadt für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Arbeit recht herzlich bedanken.

In gleicher Weise danke ich Herrn Prof. Dr. med. C.ALKEN, Direktor der Urologischen Universitätsklinik Homburg, dafür, daß er mir freundlicherweise aus seinem Krankengut Patienten für meine Untersuchungen zur Verfügung stellte.

Herrn Dr. med. K.O. STUMPE von der Medizinischen Universitätsklinik Homburg bin ich für seine wertvollen Ratschläge bei der Auswertung der Daten sehr verbunden. Seine Beiträge zur Einführung in das Gebiet der Physiologie von Niere und Elektrolythaushalt waren für mich eine wertvolle Hilfe.

LEBENSLAUF

Am 21. 6. 1943 wurde ich, Franz J. Birtel, als erster Sohn des damaligen Assistenzarztes Dr. med. Franz Birtel und seiner Ehefrau Maria, geborene Harf, in Hannover geboren. 1949 besuchte ich in Dillingen/Saar die erste Volksschulklasse, von 195o bis 1953 die Volksschule in Brotdorf/Saar. Von 1953 bis 1963 war ich Schüler des Staatlichen Realgymnasiums in Merzig/Saar, wo ich 1963 die Reifeprüfung ablegte. Von 1963 bis 1964 leistete ich bei der Bundeswehr einen einjährigen Wehrdienst ab.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. Ende des Wintersemesters 1964 bestand ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Wintersemester 1966 schloß ich in Homburg/Saar meine vorklinischen Studien mit der ärztlichen Vorprüfung ab. Nach dem ersten klinischen Semester in Homburg, studierte ich im Wintersemester 1967 ein Semester an der Universität Innsbruck. Seit dem Sommersemester 1968 setzte ich meine Studien an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg fort. Dort legte ich im Sommer 197o das Medizinische Staatsexamen ab. Augenblicklich arbeite ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Merzig.